

Université de Sherbrooke

Interaction entre l'âge et la concentration de DHA dans le plasma sur les fonctions cognitives

Par Anita Houeto
Programme de Physiologie

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention
du grade de maître ès sciences (M. Sc.) en Physiologie

Sherbrooke, Québec, Canada
Aout, 2019

Membres du jury d'évaluation

Pr. Mélanie Plourde, Ph.D., directrice de mémoire, département de médecine
Pr. Rona K Graham, Ph.D., membre interne au programme, département de médecine
Pr. Danielle Laurin, Ph.D., membre externe au programme, Faculté de pharmacie,
Université Laval

Avant-Propos

Ce mémoire marque la fin de mes études de maîtrise en physiologie à l'université de Sherbrooke sur le thème intitulé « Interaction entre l'âge et la concentration de DHA dans le plasma sur les fonctions cognitives ». L'augmentation de l'espérance de vie des personnes âgées de plus de 65 ans dans notre société suscite des questions par rapport à la qualité de vie de ces personnes, car le vieillissement est généralement accompagné d'une panoplie de maladies qui peuvent être à leur tour des facteurs de risque d'autres maladies. Ainsi, les statistiques montrent que la prévalence de la maladie d'Alzheimer tardive ne cesse de s'accroître chez les personnes vieillissantes, s'accompagnant de lourdes conséquences pour la personne âgée et ses proches. Ces conséquences peuvent aller d'un simple ralentissement de la vitesse des mouvements de la personne, à l'immobilité et une incapacité à effectuer ses tâches habituelles. Étant donné que les conséquences de la maladie d'Alzheimer sont irréversibles, ce travail de recherche visait à contribuer à l'approfondissement des connaissances afin de trouver une stratégie de prévention de cette maladie.

La recherche en épidémiologie étant un travail d'équipe, plusieurs personnes ont contribué à la réalisation de cette œuvre. Ainsi, mes remerciements vont à l'endroit de : Pauline Léveillé, Isabelle Viens, Dominique Lorrain, et Mélanie Plourde.

En tant qu'auteure de ce mémoire, ma contribution à la réalisation de ce travail a consisté à :

- Saisir dans un fichier Excel, les données sur les habitudes alimentaires, collectées à l'aide d'un questionnaire de fréquence alimentaire en format papier. Ces données collectées étaient le fruit du travail de l'étudiante au postdoctorat Pauline Léveillé et de la professeure Mélanie Plourde.
- Calculer les portions alimentaires journalières en fonction des portions et des fréquences de consommation déclarées par les participants
- Analyser les profils plasmatiques en acides gras des participants, par chromatographie en phase gazeuse
- Analyser statistiquement les données, en plusieurs étapes à savoir :
 - Standardiser les scores cognitifs obtenus à l'aide d'une batterie de tests cognitifs administrée aux participants, par les neuropsychologues Isabelle Viens et Dominique Lorrain
 - Regrouper les scores standardisés par domaine cognitif
 - Analyser les données et interpréter les résultats
- Rédiger l'intégralité du mémoire tout en intégrant les corrections et les commentaires de la professeure Mélanie Plourde, ma superviseuse.

C'est donc les résultats d'un travail d'équipe sur l'influence de l'âge dans l'association entre la concentration de DHA dans le plasma et les fonctions cognitives, que je vous propose de découvrir dans les prochaines lignes.

Résumé

Interaction entre l'âge et la concentration de DHA dans le plasma sur les fonctions cognitives

Par Anita Houeto
Programme de Physiologie

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M. Sc.) en Physiologie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

Introduction : L'acide docosahexaénoïque (DHA) sanguin semble être associé à de meilleures fonctions cognitives, et la concentration du DHA augmente avec l'apport alimentaire en DHA. Cependant ces relations sont controversées, et l'une des raisons qui peut expliquer ces controverses est potentiellement reliée à l'âge des participants. Des résultats publiés par la professeure Mélanie Plourde ont montré que la cinétique du DHA uniformément marqué au carbone 13 était modifiée avec l'âge. **Objectifs :** i) mesurer les concentrations d'acide eicosapentaénoïque (EPA) et de DHA dans le plasma en fonction de l'âge et vérifier si elles sont associées aux apports alimentaires en EPA et en DHA déclarés ; ii) évaluer si ces concentrations d'EPA et de DHA plasmatiques sont associées aux fonctions cognitives, et ce, en fonction de l'âge des participants. **Méthodes :** Des hommes et des femmes en bonne santé ($n = 224$; âgés entre 20 et 79 ans) ont rempli un questionnaire de fréquence alimentaire semi-quantitatif. Les fonctions cognitives ont été évaluées à l'aide d'une batterie de tests cognitifs. Les scores cognitifs ont été exprimés en scores Z et ont été ensuite regroupés selon les domaines cognitifs suivants : mémoire épisodique, mémoire de travail, fonctions exécutives, attention sélective, fonctions visuo-spatiales, et vitesse de traitement de l'information. Un échantillon de sang à jeun a été prélevé pour évaluer les profils en EPA et en DHA plasmatiques par chromatographie en phase gazeuse. Des modèles de régression linéaire multiple ont été exécutés, ajustés sur l'âge, le sexe, l'éducation, le génotype de l'*APOE4*, les niveaux de glucose à jeun, de triglycérides et de cholestérol LDL, l'indice de masse corporelle, la consommation d'alcool et la dépense énergétique pendant les activités physiques. **Résultats :** Les concentrations d'EPA dans les lipides totaux (LT) et les phospholipides (PL) du plasma étaient plus élevées chez les participants ≥ 60 ans en comparaison aux participants du groupe $40 < \text{âge} \leq 60$ ans, et en comparaison aux participants < 40 ans. Par ailleurs les concentrations d'EPA et de DHA dans les LT et les PL étaient positivement associées aux apports alimentaires d'EPA et de DHA notamment après 60 ans pour l'EPA, et dans le groupe âgé ≤ 40 ans pour le DHA. Le score composite de la mémoire de travail était associé à la concentration de DHA dans les PL mais cette association ne variait pas spécifiquement selon le groupe d'âge. **Conclusion :** Nos résultats suggèrent un effet de l'âge sur les associations entre les apports alimentaires en EPA et en DHA et les concentrations d'EPA et de DHA dans les LT et les PL et potentiellement sur l'association entre la concentration de DHA dans les PL et la mémoire de travail.

Mots clés : apports alimentaires, EPA, DHA, âge, fonctions cognitives

Table des matières

Avant-Propos	ii
Résumé.....	iii
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures	viii
Liste des abréviations.....	ix
Remerciements.....	x
1. Introduction	1
Chapitre 1	1
1.1 Contexte	1
1.1.1 La cognition et le déclin cognitif lors du vieillissement normal.....	2
1.1.2 Déclin cognitif normal versus déclin cognitif pathologique.....	7
Résumé du chapitre 1	9
Chapitre 2.....	11
1.2 Recension des écrits	11
1.2.1 Facteurs de risque et facteurs protecteurs du déclin cognitif pathologique	11
1.2.2 Prévention du déclin cognitif lié à l'âge, par l'alimentation.....	19
1.2.3 Les Acides gras	20
1.2.4 Transport et métabolisme des lipides.....	23
1.2.5 Relation entre apports en EPA et DHA et concentrations d'EPA et de DHA plasmatiques	27
1.2.6 Association entre DHA sanguins et cognition pendant le vieillissement ...	27
Chapitre 3.....	30
1.3 Problématique, hypothèses et objectifs	30
1.3.1 Rationnel de l'étude	30
1.3.2 Hypothèse de recherche	31
1.3.3 Objectifs.....	31
2. Méthodes	32
2.1 Schéma de l'étude	32
2.2 Participants	33
2.2.1 Critères d'inclusion.....	33

2.2.2	Critères d'exclusion	33
2.3	Procédure d'échantillonnage et de recrutement	33
2.4	Collecte de données.....	34
2.4.1	Evaluation des habitudes alimentaires	35
2.4.2	Analyse des acides gras dans les lipides totaux et dans les phospholipides.....	37
2.4.3	Génotypage de l'APOE.....	41
2.4.4	Évaluation des fonctions cognitives.....	42
2.5	Analyses statistiques	47
2.5.1	Vérification de la normalité des variables continues	47
2.5.2	Standardisation des scores cognitifs	48
2.5.3	Calcul des scores composites.....	48
2.5.4	Vérification de l'association entre les variables explicatives et les variables à expliquer	49
2.5.5	Mesures des concentrations d'EPA et de DHA dans le plasma en fonction de l'âge, et de l'association entre les apports en EPA et en DHA et les concentrations de DHA et d'EPA dans le plasma	49
2.5.6	Évaluation de l'association entre les concentrations d'EPA et de DHA dans les PL du plasma, et les fonctions cognitives	50
3.	Résultats.....	52
3.1	Participants sélectionnés	52
3.2	Caractéristiques des participants sélectionnées.....	53
3.3	Profil en EPA et en DHA dans le plasma des participants.....	56
3.3.1	Dans les lipides totaux	56
3.3.2	Dans les phospholipides.....	57
3.4	Apports alimentaires en EPA et en DHA des participants.....	58
3.5	Associations entre les apports alimentaires en EPA et en DHA et les concentrations d'EPA et de DHA dans les LT et les PL du plasma des participants ...	58
3.6	Association entre la concentration d'EPA dans les phospholipides du plasma et les fonctions cognitives	61
3.7	Association entre la concentration de DHA dans les phospholipides du plasma et les fonctions cognitives	61

4. Discussion et Conclusions	64
4.1 Rappel des objectifs	64
4.2 Concentrations d'EPA et de DHA dans les lipides totaux et les phospholipides du plasma, dans la cohorte totale et par classe d'âge	64
4.3 Apports alimentaires en EPA et en DHA des participants, dans la cohorte totale et par classe d'âge	66
4.4 Association entre apports alimentaires en EPA et en DHA des participants et concentration d'EPA et de DHA dans le plasma	67
4.5 Association entre les concentrations d'EPA et de DHA dans les phospholipides, et les fonctions cognitives	69
4.6 Forces, faiblesses et conséquences de l'étude	73
4.7 Conclusions et recommandations pour de futures études	74
4.8 Perspectives	75
Références	78
Annexe 1 : Courbes de Loess montrant les scores des fonctions cognitives en fonction de l'âge	97
Annexe 2 : Description des participants sélectionnés pour l'analyse par rapport aux participants non sélectionnés	100

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques anthropométriques de la population, au début de l'étude (n = 224)	55
Tableau 2 : Associations entre l'apport alimentaire en EPA et les concentrations d'EPA dans les lipides totaux et dans les phospholipides du plasma	60
Tableau 3 : Associations entre l'apport alimentaire en DHA et les concentrations de DHA dans les lipides totaux et dans les phospholipides du plasma	60
Tableau 4 : Associations entre la concentration d'EPA dans les phospholipides du plasma et les fonctions cognitives	62
Tableau 5 : Associations entre la concentration de DHA dans les phospholipides du plasma et les fonctions cognitives	63

Liste des figures

Figure 1 : Domaines cognitifs sensibles au vieillissement	10
Figure 2 : Facteurs de risques et facteurs protecteurs de déclin cognitif	11
Figure 3 : Structure des acides arachidonique, docosahexaénoïque et eicosapentaénoïque	21
Figure 4 : Schéma de la synthèse de l'acide docosahexaénoïque à partir de l'acide alpha-linolénique et de la synthèse de l'acide arachidonique à partir de l'acide linoléique	22
Figure 5 : Structure des triglycérides	23
Figure 6 : Structure des phospholipides	24
Figure 7 : Hypothèse de recherche	31
Figure 8 : Schéma de déroulement de l'ECR. L'encadré en vert signifie que, seules les données au T0 ont été analysées dans la présente étude transversale	32
Figure 9 : Ordinogramme d'inclusion des participants	52
Figure 10 : Concentrations d'EPA et de DHA dans les lipides totaux du plasma des participants	56
Figure 11 : Concentrations d'EPA et de DHA dans les phospholipides du plasma des participants	57
Figure 12 : Apports alimentaires en EPA et en DHA des participants évalués à l'aide du FFQ.	58

Liste des abréviations

AG : acides gras
AGL : acides gras libres
AGLC : acides gras à longue chaîne
AGMI : acides gras monoinsaturés
AGPI : acides gras polyinsaturés
AGPI n-3 : acides gras polyinsaturés oméga-3
AGPI n-6 : acides gras polyinsaturés oméga-6
AGS : acides gras saturés
APOE4 : apolipoprotéine E epsilon 4
APP : amyloid precursor protein (gène de protéine précurseur de l'amyloïde)
BF3 : trifluorure de bore
¹³C-DHA : acide docosahexaénoïque uniformément marqué au carbone 13
DASH : Approaches to Stop Hypertension
DHA : acide docosahexaénoïque
DRS : Dementia Rating Scale (échelle d'évaluation de la démence)
EMAG : esters méthyliques d'acide gras
EPA : acide eicosapentaénoïque
FABP : fatty acid binding protein (protéine de liaison des acides gras)
FATP : fatty acid transport protein (protéine de transport des acides gras)
HDL : high density lipoprotein (lipoprotéine à haute densité)
IMC : indice de masse corporelle
KOH : hydroxyde de potassium
LT : lipides totaux
LDL : low density lipoprotein (lipoprotéine à basse densité)
MA : maladie d'Alzheimer
MFSD2A : Major Facilitator Superfamily Domain Containing 2A (protéine de transport membranaire)
MIND : Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay
MOCA : Montreal Cognitive Assessment (test d'évaluation de trouble cognitif léger)
NaCl : chlorure de potassium
PL : phospholipides
PSEN1 : presenilin 1 (gène de la protéine préséniline 1)
PSEN2 : presenilin 2 (gène de la protéine préséniline 2)
ÉT : écart-type
STDI : standard interne
TCL : trouble cognitif léger
TG : triglycérides
T0 : Temps 0 (avant le début de l'intervention)
VLDL : very low density lipoprotein (lipoprotéine à très basse densité)

Remerciements

Au terme de ce travail, j'adresse mes sincères remerciements à :

Mélanie Plourde, ma directrice de recherche, ainsi que les membres de mon comité d'encadrement, Nancy Presse et Patrice Perron pour votre temps investi et vos précieux conseils qui me seront toujours utiles pour le reste de mon parcours académique et/ou professionnel. Je remercie les neuropsychologues Dominique Lorrain et Isabelle Viens d'avoir répondu à mes nombreuses questions sur les tests cognitifs. Je remercie Pauline Léveillé et Audrey Perrault de m'avoir partagé leur expertise en analyse de lipides et pour leurs bons conseils. Merci à la stagiaire Annick Lavallée, et à toute l'équipe de la professeure Mélanie Plourde pour leurs aides et leurs apports dans l'amélioration continue du présent travail. Merci à Jean-Christophe Lagacé de m'avoir souvent rappelé que ma santé mentale est importante, à Ahmed Ghachem et à René Maréchal d'avoir partagé avec moi leurs connaissances en Statistique et en activité physique.

Je tiens également à remercier :

- Les organismes qui ont subventionnés cette étude à savoir : l'IRSC (Institut de Recherche en Santé du Canada), et l'ILSI (International Life Sciences Institute).
- Le Centre de Recherche sur le Vieillissement pour m'avoir accueilli et avoir mis assez de moyens à ma disposition afin de faciliter mon apprentissage.
- L'université de Sherbrooke pour m'avoir accordé la bourse d'exonération des frais de scolarité supplémentaires pour étudiant étranger, et la bourse de rédaction Thèsez-vous qui m'a permis d'aller à une retraite pour rédiger une partie du présent travail.
- Le Centre de Neurosciences de Sherbrooke de m'avoir accordé une bourse de Congrès afin de présenter mes résultats au congrès annuel du Canadian Nutrition Society

Merci à toute ma famille, à mon compagnon Destin Houndonougbo, et mes amis Samirath Gibigaye, Conrad Satchivi et Vanessa Exama pour leur soutien. Merci également aux professeurs Mélanie Plourde, Rona Graham et Danielle Laurin pour avoir accepté de faire partie de mon jury d'évaluation pour ce mémoire.

1. Introduction

Chapitre 1

1.1 Contexte

La proportion des personnes âgées dans la population ne cesse de s'accroître dans le monde (2015), principalement en raison de la baisse du taux de natalité et de l'augmentation de l'espérance de vie (Park & Reuter-Lorenz, 2009). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 2050, la proportion des personnes âgées de 60 ans et plus dans la population mondiale va presque doubler comparativement à l'année 2015, passant de 12 % à 22 % (OMS, 2018). Le vieillissement est accompagné par une augmentation de la morbidité chronique et la survenue de plusieurs affections chroniques chez un même individu. Cela peut entraîner une diminution des capacités fonctionnelles ainsi que des problèmes sociaux et psychologiques pouvant avoir une incidence sur leur qualité de vie (Ferrucci et al., 2008). Le vieillissement n'est pas une maladie, mais un processus physiologique naturel ; cependant il est accompagné par l'augmentation de la prévalence de plusieurs maladies dont entre autres les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose, l'arthrite et le déclin cognitif (Hebert et al., 2003). Ce dernier est un processus normal lié à l'âge, mais qui peut progressivement mener à une démence chez certaines personnes (Scott & Barrett, 2007). La maladie d'Alzheimer (MA) est la forme de démence la plus commune pendant le vieillissement et serait à l'origine de 50 à 60 % des cas (Blennow et al., 2006). Selon la Société d'Alzheimer du Canada, en 2016, 564 000 Canadiens étaient atteints d'une démence, 25 000 nouveaux cas sont détectés chaque année, et le coût annuel de la prise en charge de ces personnes est évalué à 10,4 milliards de dollars canadiens. Bien que de grands progrès aient été réalisés dans la connaissance des facteurs de risque de la MA, il n'existe malheureusement pas encore de traitement efficace pour la prévenir, la retarder ou la guérir (Jeong, 2017). Les traitements existants sur le marché ont seulement pour but de traiter certains symptômes de la MA, mais n'empêchent pas la progression de la maladie (Gauthier et al., 2016) ; d'où l'importance de trouver une stratégie de prévention efficace pour éviter l'apparition de cette maladie.

1.1.1 La cognition et le déclin cognitif lors du vieillissement normal

La cognition peut être définie comme l'ensemble des fonctions nous permettant d'acquérir et de maintenir des connaissances (Ska & Joannette, 2006). L'être humain se sert de ses fonctions cognitives pour traiter et manipuler les informations qu'il reçoit de son environnement, afin de prendre des décisions et d'agir. La cognition comprend un ensemble de fonctions qui nous permettent de caractériser l'information qu'on reçoit de notre environnement, et de la traiter. Parmi ces fonctions on peut citer : la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives, les fonctions visuo-spatiales, et la vitesse de traitement de l'information (Ska & Joannette, 2006). La progression de la vie humaine vers la vieillesse est caractérisée par une séquence de changements dans une ou plusieurs de ces fonctions cognitives (Greenwood, 2007; Salthouse, 2016). Le vieillissement cognitif normal est difficile à caractériser, mais pourrait être défini comme l'absence de preuve de trouble cognitif léger (TCL) ou de démence (Fabiani, 2012, Jagust, 2013, Rowe et Kahn, 1987). Cependant la littérature existante montre clairement que même le vieillissement «normal» est accompagné d'un déclin des fonctions cognitives, dont l'ampleur s'accélère au fil de l'âge et plus particulièrement à partir de 60 ans (Salthouse, 2009). Un déclin peut s'observer au niveau d'une seule fonction cognitive, et certaines fonctions sont plus atteintes que d'autres. Les modifications du fonctionnement cognitif pendant le vieillissement normal touchent le plus fréquemment la mémoire, l'attention, les habiletés visuo-spatiales (Harada et al., 2013; Ska & Joannette, 2006), les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information (Salthouse, 2010).

1.1.1.1 Mémoire et vieillissement normal

La mémoire est la fonction la plus sollicitée dans nos tâches quotidiennes. Elle est indispensable pour enregistrer ou rappeler toutes informations ou expériences passées comme par exemple : se souvenir du numéro de téléphone d'un ami, la température d'ébullition de l'eau, entre autres. La mémoire est essentielle à tout apprentissage car, sans le souvenir des événements passés, l'humain n'est capable ni d'apprendre ni de développer des relations sociales (Eysenck, 2012). La mémoire est la fonction cognitive qui permet l'encodage, le stockage et la récupération des informations du passé. L'encodage est le processus par lequel les informations sont enregistrées ; le stockage

consiste à maintenir l'information au fil du temps et la récupération se réfère à l'accès à l'information afin de s'en servir (Baddeley et al., 2004). La fonction de la mémoire peut être divisée en deux systèmes : la mémoire à court terme et la mémoire à long terme (Norris, 2017).

La mémoire à court terme permet de retenir et de réutiliser une quantité limitée d'information, et implique le simple stockage des informations sur une période de temps courte. Par exemple, on peut conserver un numéro de téléphone dans la mémoire à court terme par simple répétition du numéro (Glisky, 2007). Mais la manipulation de ces informations fait appel à la mémoire de travail qui englobe le traitement et le stockage de ces informations (Norris, 2017). Par exemple, un rappel d'une suite de chiffres dans le même ordre fait appel à la mémoire à court terme, alors qu'un rappel de chiffres dans l'ordre inverse nécessite un traitement qui ne peut être effectué par la mémoire à court terme, mais plutôt par la mémoire de travail qui implique la mémoire à court terme.

La mémoire à long terme permet de retenir une quantité illimitée d'information sur une très longue période de temps, et fait référence à l'ensemble des souvenirs et connaissances que nous emmagasinons. Cette mémoire peut être divisée en mémoire déclarative et en mémoire non déclarative (Baddeley et al., 2004). La mémoire déclarative se réfère au rappel et à la reconnaissance (Squire, 1992). Elle peut être divisée en deux systèmes : la mémoire épisodique et la mémoire sémantique (Tulving, 1983). La mémoire épisodique nous permet de remonter dans le temps pour nous souvenir des événements du passé (Tulving, 1983) alors que la mémoire sémantique fait référence à nos connaissances générales (Baddeley et al., 2004). La mémoire non déclarative est une mémoire qui ne permet pas un accès conscient aux événements du passé (Squire, 1992). Un exemple de mémoire non déclarative est de savoir chanter une chanson familière comme « Petit papa Noël ».

La mémoire épisodique et la mémoire de travail seraient altérées par le vieillissement normal (Fleischman et al., 2004; Kinugawa et al., 2013) alors que la mémoire sémantique et la mémoire non déclarative seraient bien préservées (Burke & Peters, 1986; Ward et al., 2013).

Mémoire épisodique

La mémoire épisodique est l'un des systèmes les plus altérés dans le vieillissement normal (Wang et al., 2017). Ces altérations peuvent être liées à des changements dans les processus tels que l'encodage et la récupération. Les études transversales révèlent que le déclin de la mémoire épisodique est progressif tout au long de la vie à partir de la vingtaine (Park et al., 2002; Salthouse, 2009) alors que les études longitudinales soutiennent qu'il n'y a aucun déficit de la mémoire épisodique avant l'âge de 60 ans (Ronnlund et al., 2005). Puisque l'éducation peut influencer le risque de déclin cognitif, les différences de niveaux d'éducation entre les cohortes semblent expliquer les écarts entre les données transversales et longitudinales (Ronnlund et al., 2005). Le déclin de la mémoire épisodique est caractérisé par une baisse de performance dans la récupération, mais la performance dans le stockage ne semble pas être mis en cause (Giffard et al., 2001). Campbell et al. (2010), suggèrent que ce déficit vient du fait que les personnes âgées ne sont pas en mesure de réduire l'attention sur des informations non pertinentes. Ainsi les informations pertinentes sont codées, mais entre des informations non pertinentes, rendant ainsi la récupération des informations cibles très difficile. Cependant, la mémoire de travail joue un rôle dans l'encodage et la récupération de la mémoire épisodique (Blumenfeld & Ranganath, 2006; Cabeza et al., 2002).

Mémoire de travail

La mémoire de travail fait référence au stockage temporaire et à la manipulation des informations nécessaires pour des tâches comme la compréhension, le langage, l'apprentissage et le raisonnement (Baddeley, 1992). La mémoire de travail comporte trois composantes selon le modèle de Baddeley et Hitch : la boucle phonologique, le calepin visuo-spatial et l'administrateur central. La boucle phonologique se réfère à la capacité de stockage des informations verbales pendant quelques secondes par simple répétition sous-vocale. Le calepin visuo-spatial se réfère au stockage temporaire des informations visuelles et spatiales. Quant à l'administrateur central, il se réfère au contrôle attentionnel et permet la coordination de la boucle phonologique et du calepin visuo-spatial (Baddeley, 1992). La mémoire de travail est considérée comme la source fondamentale des déficits liés à l'âge dans diverses tâches de la vie quotidienne, comme

la mémoire à long terme, le langage, la résolution de problèmes et la prise de décision (Glisky, 2007). Le déficit des processus d'encodage et/ou de récupération semble être la source d'un déficit de la mémoire de travail observé au cours du vieillissement normal (Beigneux et al., 2008). Le déclin de la mémoire de travail pendant le vieillissement normal serait lié à un déficit de coordination par l'administrateur central puisque les systèmes de stockage ne sont pas altérés par l'âge (Fisk & Warr, 1996; Tomaso & Cesare, 2010), mais aussi lié à une réduction des ressources attentionnelles et de la vitesse de traitement de l'information (Glisky, 2007). Les adultes plus âgés peuvent généralement garder à l'esprit environ 7 ± 2 chiffres (tant que les chiffres sont répétés), mais une répétition des numéros à l'envers nécessite une réorganisation active ou une manipulation des informations stockées dans la mémoire à court terme, et sollicite donc la mémoire de travail.

1.1.1.2 L'attention et vieillissement normal

L'attention constitue une fonction importante dont l'efficacité va déterminer la qualité des performances d'un sujet dans la plupart des tâches auxquelles il est soumis. Elle intervient dans toutes les tâches pour lesquelles une routine de traitement ou une réponse automatique n'est pas possible ou est peu souhaitable. Ainsi, l'attention est mise en jeu chaque fois que la tâche est complexe, inhabituelle ou quand l'information à traiter est nouvelle. Selon William James (1890), l'attention nécessite le retrait des objets non pertinents afin de traiter plus efficacement ceux pertinents. La fonction attentionnelle peut être divisée en quatre catégories : l'attention soutenue, l'attention alternative, l'attention sélective et l'attention divisée (Glisky, 2007). Glisky (2007) définit l'attention soutenue comme la capacité à maintenir efficacement un niveau élevé d'attention durant une longue période de temps. L'attention alternée est quant à elle définie comme la capacité à changer de centre d'attention entre deux ou plusieurs tâches (Commodari & Guarnera, 2008). L'attention sélective est la capacité à sélectionner un stimulus pertinent en inhibant des distracteurs éventuels, alors que l'attention divisée est la capacité à réaliser deux tâches simultanément (Azouvi, 2011). Les déficits d'attention sont parmi les déficits cognitifs les plus importants liés au vieillissement, et impliquent une baisse des compétences professionnelles, de la participation aux interactions sociales et de la

réussite des activités de la vie quotidienne (Erel & Levy, 2016). Cependant ce déficit ne s'observe pas au niveau de toutes les fonctions attentionnelles. Les personnes âgées présentent des déficiences importantes dans les tâches d'attention sélective, d'attention alternée (Brink & McDowd, 1999), et d'attention divisée (Lemercier et al., 2003), contrairement à l'attention soutenue qui est relativement bien préservée (Glisky, 2007). Dans le présent mémoire, nous avons évalué l'attention sélective des participants.

1.1.1.3 Fonctions exécutives et vieillissement normal

Les fonctions exécutives ou raisonnement concernent les diverses activités cognitives impliquées lors de tâches non routinières. Les fonctions exécutives ont pour objectif de coordonner efficacement les autres fonctions cognitives, et comportent plusieurs aspects que sont : l'inhibition, la mise à jour et la flexibilité mentale (Miyake et al., 2000). L'inhibition est la capacité à résister aux distractions en contrôlant son attention, son comportement, ses pensées et ses émotions afin d'éviter toutes réactions inappropriées (Diamond, 2013). La mise à jour permet la réactualisation des informations dans la mémoire de travail (Miyake et al., 2000). La flexibilité mentale est notre capacité à nous adapter rapidement à de nouvelles situations (Davidson et al., 2006). Les tâches cognitives complexes peuvent dépendre d'un ensemble de fonctions exécutives, qui coordonnent différentes composantes de ces tâches. Cependant, les fonctions exécutives font partie des fonctions les plus altérées pendant le vieillissement normal (Giffard et al., 2001).

1.1.1.4 Vitesse de traitement de l'information et vieillissement normal

La vitesse de traitement de l'information peut se définir comme la vitesse à laquelle les tâches cognitives sont accomplies (Eysenck, 1986). C'est la vitesse avec laquelle une personne comprend et réagit face à une nouvelle information, que ce soit par voie visuelle (lettres et numéros), par voie auditive (langage) ou par le mouvement. Par exemple, c'est la vitesse de traitement de l'information qui nous permet de freiner aussi rapidement que possible face à un danger lorsqu'on conduit une voiture. Cependant, le vieillissement normal est systématiquement accompagné d'une diminution de la vitesse de traitement de l'information (Cerella & Hale, 1994; Ebaid et al., 2017). Ce déclin serait progressif tout

au long de la vie à partir de la trentaine (Hoyer et al., 2004). La vitesse de traitement de l'information serait un prédicteur de la performance dans toutes les autres tâches cognitives chez les personnes âgées (Salthouse & Ferrer-Caja, 2003), et par conséquent sa diminution serait à la base du déclin lié à l'âge de la plupart des fonctions cognitives (Salthouse, 1996).

1.1.1.5 Fonctions visuo-spatiales et vieillissement normal

Les fonctions visuo-spatiales font référence à l'identification et à la localisation d'un objet ou d'un espace (Quental et al., 2013). Ce sont des habiletés qui nous permettent par exemple de nous déplacer dans notre environnement (Pena et al., 2008), de nous orienter correctement dans une ville, ou de nous stationner dans un parking. La littérature rapporte que les fonctions visuo-spatiales sont sensibles à l'âge (Hale et al., 1987; Salthouse, 2010). L'exécution d'une tâche de fonctions visuo-spatiales implique en plus de la cognition, d'autres aspects comme la vision et la motricité (Beni, 2001). Ainsi, une altération de ces capacités avec l'âge aura pour conséquence une altération des compétences visuo-spatiales. Par exemple, l'altération de la vision au cours du vieillissement implique des difficultés à distinguer les formes, les couleurs ou les emplacements ; des informations nécessaires pour manipuler et interagir avec des objets ou l'espace (Larssen et al., 2012).

1.1.2 Déclin cognitif normal versus déclin cognitif pathologique

Le vieillissement est généralement caractérisé par un déclin des performances cognitives, bien que certaines personnes âgées puissent maintenir un niveau relativement élevé de ces performances, dépendamment du domaine cognitif (Wilson et al., 2004). Cependant, le déclin cognitif normal est caractérisé par une variabilité interindividuelle tant pour le rythme du déclin que pour les domaines cognitifs atteints (Wilson et al., 2004) et l'âge d'apparition du déclin. Dans le vieillissement normal, les fonctions cognitives les plus fréquemment touchées sont principalement la mémoire épisodique, la mémoire de travail et l'attention (Dumas, 2015; Harada et al., 2013; Ska & Joanne, 2006), alors que la connaissance générale est relativement bien préservée (Craik & Salthouse, 2008). Notons que la réussite des tâches de mémoire épisodique, de mémoire de travail et d'attention

nécessite le contrôle de l'attention, mais le vieillissement peut entraîner des difficultés pour contrôler le centre de l'attention (Dumas, 2015). Ainsi, des difficultés dont l'ampleur peut varier d'un individu à un autre pourraient s'observer par exemple dans une tâche de calcul mental chez certaines personnes âgées. Les résultats de Wilson et al. (2004) montrent que pendant une période de ~ 5 ans, parmi les 800 religieux et religieuses exempts de démence, âgés de ~ 75 ans, certains avaient eu un déclin cognitif précipité alors que certains avaient un déclin cognitif progressif, et d'autres sont restés identiques ou se sont améliorés, dépendamment du domaine cognitif. Cela suggère que le rythme de déclin des fonctions cognitives pendant le vieillissement est spécifique à chaque personne et au domaine cognitif évalué. Cette hétérogénéité pourrait en partie s'expliquer par la réserve cognitive propre à chaque individu, car une réserve cognitive élevée chez des personnes non atteintes de démence serait associée à de meilleures performances cognitives dans les domaines de l'attention, de la vitesse, de la mémoire et des fonctions cognitives globales (Lavrencic et al., 2018). Néanmoins, le déclin des fonctions cognitives reste un processus normal lié à l'âge, et n'affecte pas la capacité d'une personne à effectuer ses tâches habituelles (Harada et al., 2013). Toutefois, certaines personnes âgées peuvent présenter des troubles cognitifs légers (TLC) qui sont légèrement plus importants que le déclin dû à un vieillissement normal.

Le début du déclin cognitif est difficile à détecter, mais la plupart des personnes âgées développent progressivement un TCL, mais sans changement dans l'exécution des tâches habituelles (Murman, 2015). Un TCL est un état qui se situe entre le fonctionnement cognitif normal chez les personnes âgées et le déclin cognitif pathologique, dont la démence (Gauthier et al., 2006). Selon Scott et al. (2007), la démence est un trouble progressif de perte de mémoire qui affecte les capacités d'une personne à effectuer ses tâches habituelles comme par exemple : aller faire son épicerie. Des études longitudinales suggèrent que le taux de conversion d'un TCL amnésique en MA probable est d'environ 15 % par an (Gauthier et al., 2006). Un ou plusieurs domaines cognitifs peuvent être impliqués dans un TCL, mais les TCL touchant la mémoire sont les plus observés chez les patients atteints de la MA.

La plupart des patients atteints de MA manifestent d'abord une détérioration progressive des fonctions de la mémoire, notamment la mémoire épisodique, suivi par de légers changements dans les fonctions exécutives et des changements ultérieurs dans d'autres domaines de la cognition, comme les fonctions langagières et visuo-spatiales (Beydoun et al., 2014; Murman, 2015). Selon Wilson et al. (2010), le déclin de la mémoire épisodique serait une caractéristique déterminante de la MA, alors que le déclin de la mémoire de travail serait attribué au vieillissement normal. Néanmoins les changements cognitifs dans le vieillissement pathologique semblent être similaires à ceux du vieillissement normal, pour la plupart, mais sont différents par leur ampleur (Fjell et al., 2014; Morris & Price, 2001). Par exemple dans le vieillissement normal, une personne peut faire une pause pour reformuler sa phrase afin de mieux se faire comprendre, pendant qu'une personne atteinte de démence peut avoir des difficultés à engager une conversation ou a tendance à se répéter plusieurs fois. Wilson et al. (2010) ont démontré que le déclin cognitif lié à l'âge est graduel alors que le déclin cognitif pathologique est abrupt. Dans leur cohorte, 350 religieux et religieuses ont subi des tests cognitifs annuels pendant 13 ans avant leur décès à l'âge de ~ 88 ans, et parmi eux, plusieurs personnes ont connu un déclin plus rapide des fonctions cognitives dans les 4 à 5 dernières années de leur vie. Ce déclin abrupt des fonctions cognitives serait une caractéristique de la démence (Wilson et al., 2010).

Résumé du chapitre 1

Le vieillissement est généralement accompagné par un déclin cognitif qui est caractérisé par une diminution des performances cognitives. Cependant, les fonctions cognitives regroupent plusieurs domaines dont certains sont relativement bien préservés pendant le vieillissement, alors que d'autres sont sensibles à l'effet de l'âge. Parmi ces dernières, nous avons : la mémoire épisodique, la mémoire de travail, les fonctions exécutives, l'attention sélective, les fonctions visuo-spatiales et la vitesse de traitement de l'information (figure 1). Bien que le déclin de ces performances cognitives soit un processus normal lié à l'âge, chez certaines personnes il peut progressivement mener à une démence, dont la MA qui est la forme de démence la plus commune pendant le vieillissement. Toutefois, à ce jour, il n'existe aucun traitement pour guérir la MA ou

retarder ses symptômes. Ainsi, il devient urgent de trouver une stratégie efficace pour prévenir la MA. Pour ce faire, il est important de connaître les facteurs de risque et les facteurs protecteurs de la MA : c'est ce que nous allons aborder dans le chapitre suivant.

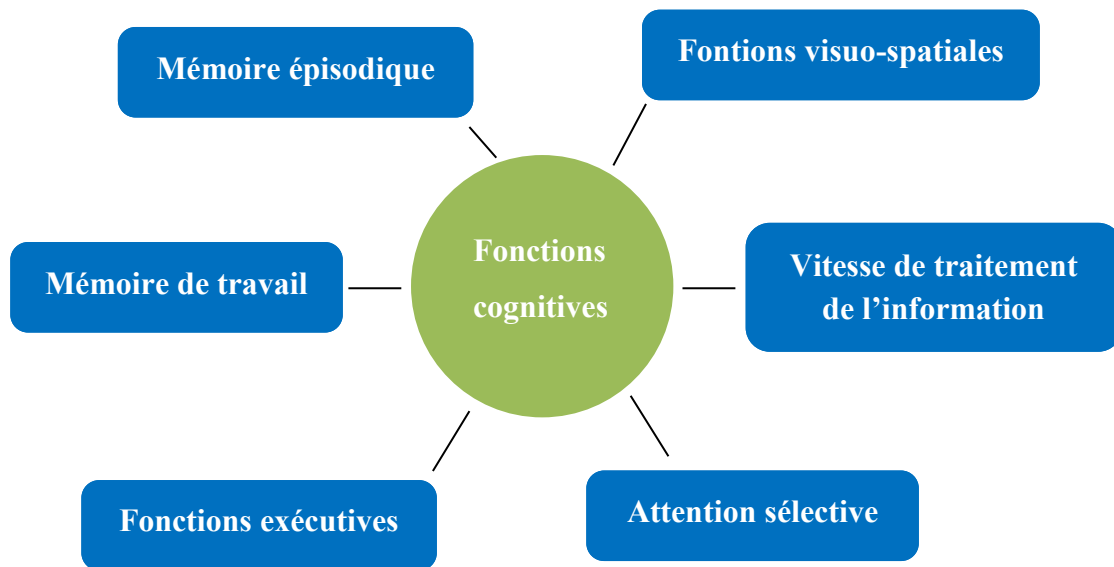


Figure 1 : Domaines cognitifs sensibles au vieillissement (adapté de (Harada et al., 2013; Salthouse, 2010; Ska & Joanne, 2006))

Chapitre 2

1.2 Recension des écrits

1.2.1 Facteurs de risque et facteurs protecteurs du déclin cognitif pathologique

La MA est considérée comme une maladie neurodégénérative se présentant sous deux formes : i) les cas à début précoce (< 65 ans), caractérisés par une transmission de manière héréditaire, et ii) les cas à début tardif (≥ 60 ans) sans mode de transmission constant (Bertram & Tanzi, 2005; Tanzi & Bertram, 2005). La MA précoce est une maladie très rare. Selon la société Alzheimer du Canada (2014), moins de 5 % des cas de MA sont de la forme précoce. Cette dernière est causée par une mutation des trois principaux gènes responsables de la MA familiale, qui sont transmis de parents à enfants. Il s'agit de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP), la préséniline 1 (PSEN1) et la préséniline 2 (PSEN2) (Barber, 2012). Quant à la MA tardive, elle est la forme la plus courante et est liée à l'âge (Blennow et al., 2006). Toutefois, bien que les causes du déclin cognitif ne soient pas bien connues, les études épidémiologiques révèlent quelques facteurs de risque ou facteurs protecteurs de la MA tardive et de la démence, à savoir : les facteurs physiologiques, les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux (figure 2) (Blennow et al., 2006). Ces facteurs seront décrits dans les sections suivantes.

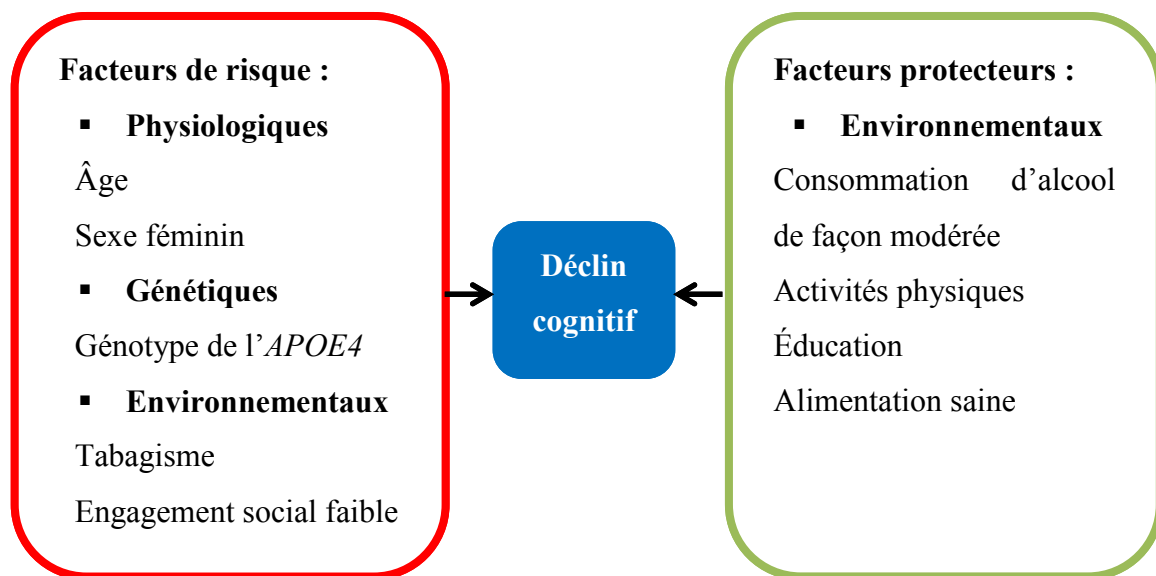


Figure 2 : Facteurs de risques et facteurs protecteurs de déclin cognitif (adapté de (Blennow et al., 2006))

1.2.1.1 Facteurs physiologiques

Âge

Le vieillissement est le principal facteur de risque de la MA tardive (Blennow et al., 2006; Savioz, 2000; van der Flier & Scheltens, 2005). L'incidence de la démence semble doubler tous les 5 ans chez les personnes âgées de ≥ 65 ans, peu importe le sexe (Corrada et al., 2010; Jorm & Jolley, 1998). Corrada et al. (2010) rapportent que l'incidence de la démence par an est de 12,7 % chez les personnes âgées entre 90 et 94 ans ; de 21,2 % chez les personnes âgées entre 95 et 99 ans, et de 40,7 % chez les personnes âgées de ≥ 100 ans. Néanmoins, Rasmussen et al. (2018) ont démontré que le risque de MA ou de démence toutes causes confondues sur 10 ans, était de 4 % à 5 % plus élevé chez les femmes âgées entre 70 et 79 ans, et les femmes âgées de ≥ 80 ans, par rapport aux hommes.

Sexe

La plupart des études épidémiologiques rapportent une prévalence plus élevée de la démence chez les femmes (Ankri & Poupard, 2003; Corrada et al., 2008; Rasmussen et al., 2018). Le risque de développer la MA après 65 ans serait 2 fois plus élevé chez les femmes comparativement aux hommes (Letenneur et al., 1999; Podcasy & Epperson, 2016). La baisse du niveau d'œstrogène chez les femmes âgées pendant la ménopause pourrait expliquer en partie cette différence, car l'œstrogénothérapie juste après la ménopause semble être neuro-protecteur (Nourhashemi et al., 2000; Sherwin, 2012). Cependant, selon l'organisation de coopération et de développement économiques (OCDE, 2019), les femmes ont une espérance de vie plus élevée que les hommes. De plus, au cours du siècle dernier, les femmes avaient moins accès à l'éducation, comparativement aux hommes (De Ronchi et al., 1998; Mielke, 2018). Ces facteurs pourraient en partie expliquer pourquoi la plupart des études ont observé que le risque de démence imputable à un faible niveau d'éducation est plus grand pour les femmes, puisque ces études sont réalisées sur de vieilles cohortes (Letenneur et al., 2000; Ott et al., 1999). Par exemple une méta-analyse réalisée à partir de 11 études prospectives publiées entre 1994 et 2004 a montré une association positive entre un faible niveau d'éducation et une augmentation du risque de développer une démence chez les femmes,

mais pas chez les hommes (Russ et al., 2013). Les participants de cette méta-analyse étaient âgés de ~ 57 ans en moyenne et étaient au nombre de 86 508. D'autres études devraient être faites sur des cohortes plus récentes afin de mieux comprendre cette association

1.2.1.2 Facteurs génétiques

La génétique semble également être un facteur pouvant expliquer le risque de développer une démence, et Harada (2013) estime que 60 % des performances cognitives globales peuvent être expliquées par la génétique. La génétique constitue le deuxième facteur de risque le plus important de la MA tardive après l'âge (Tanzi, 2012). L'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine *E* (*APOE*) est le principal facteur de risque génétique de la MA tardive (Tanzi, 2012). L'*APOE* est une protéine membranaire présente dans les lipoprotéines (Chylomicron, VLDL, HDL), et est impliquée dans le transport des lipides sanguins. Il existe 3 isoformes majeurs de l'*APOE* : $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$. L'*APOE* $\epsilon 4$ (*APOE4*) est présent chez ~ 16 % de la population canadienne en moyenne (Percy et al., 2008; Wood et al., 2010). Le risque de développer la MA chez les hétérozygotes et homozygotes de l'*APOE4* est 4 à 15 fois plus élevé, en comparaison aux non-porteurs de l'*APOE4* (Tanzi, 2012). Les porteurs homozygotes de l'*APOE4* ont un risque de développer la MA tardive, approximativement de 30 % et 60 % respectivement chez les personnes âgées de 75 ans et 85 ans. En revanche, ce risque se réduit à 2 et 10 % lorsque la personne est homozygote pour l'*APOE3* chez les personnes âgées de 75 ans et 85 ans respectivement (Genin et al., 2011). D'autres gènes sont susceptibles de contribuer à l'apparition de la MA dont principalement les gènes : SORL1 rs11218343-T, BIN1 rs6733839-T, CR1 rs6656401-A, CLU rs9331896-T et PICALM rs10792832-G (Van Cauwenberghe et al., 2016). Cependant, le polymorphisme de l'*APOE4* est de loin le principal facteur de risque génétique de la MA tardive parce que la présence de ces gènes ci-dessus cités dans la population nord-américaine est peu fréquente comparativement à la fréquence de l'*APOE4*. Par exemple le gène SORL1 rs11218343-T qui semble être le deuxième facteur de risque génétique de la MA tardive était présent chez seulement 1 % environ d'une population nord-américaine, alors que le gène de l'*APOE4* était présent chez 30 % environ de la même population (Van Cauwenberghe et al., 2016).

1.2.1.3 Facteurs environnementaux

À l'inverse des facteurs physiologiques et des facteurs génétiques, les facteurs environnementaux sont modifiables et peuvent être un facteur d'exposition au risque de développer un déclin cognitif, ou un facteur protecteur contre le risque de développer un déclin cognitif (Beydoun et al., 2014). Parmi les facteurs environnementaux qui nous exposent au risque de déclin cognitif, il y a entre autres le tabagisme et un niveau d'engagement social faible (Beydoun et al., 2014; Saczynski et al., 2006). À l'inverse, les facteurs pouvant contribuer à la diminution du risque de développer un déclin cognitif comprennent entre autres : la consommation d'alcool de façon modérée, l'exercice physique, un niveau d'éducation élevé et une alimentation saine (Nourhashemi et al., 2000; Peters et al., 2008; Stozicka et al., 2007; Xu et al., 2016).

Le tabagisme

Le tabagisme est un facteur de risque pour plusieurs maladies chroniques (Beydoun et al., 2014). Les études épidémiologiques ont trouvé une relation dose-effet entre le tabagisme et le risque de développer une démence. Dans une méta-analyse d'études prospectives, il a été conclu que le risque de développer une démence toutes causes confondues était 34 % plus élevé pour chaque consommation de 20 cigarettes par jour. Cependant lorsque les auteurs ont stratifié les analyses en fonction du génotype de l'*APOE4*, l'association entre la consommation de cigarette et le risque de développer la MA n'était significative que chez les fumeurs actuels non-porteurs de l'*APOE4*. Ce qui suggère une potentielle interaction entre le tabagisme et le génotype de l'*APOE4* sur la MA (Zhong et al., 2015). Durazzo et al. (2016) ont d'ailleurs montré que les fumeurs porteurs homozygotes et hétérozygotes du génotype de l'*APOE4* avaient des performances cognitives plus faibles que les fumeurs non-porteurs du génotype de l'*APOE4*.

L'engagement social

Plusieurs auteurs s'entendent pour souligner l'importance des interactions sociales dans le maintien des fonctions cognitives (Bassuk et al., 1999; Saczynski et al., 2006; Xu et al., 2016). Les résultats d'une étude longitudinale chez 2513 hommes âgés de 54 ans en moyenne, ont montré qu'un niveau faible d'engagement social (évalué par des indicateurs

tels que : l'état matrimonial ; le mode de vie ; la participation à des groupes sociaux, politiques ou communautaires ; le nombre de contacts en personne ou par téléphone avec des amis proches par mois et l'existence d'une relation de confiance) était associé à une augmentation du risque de démence (Saczynski et al., 2006). Dans cette étude, les hommes ayant un faible engagement social (0-1 lien social) présentaient un risque de démence 2 fois plus élevé comparativement aux hommes ayant un engagement social élevé (4-5 liens sociaux) (Saczynski et al., 2006). Une revue de la littérature a également montré à partir d'études fondamentales et épidémiologiques que les souris et les personnes qui vivent isolées sont plus à risque de développer la MA (Hsiao et al., 2018). Wang et al. (2002) ont montré que les activités sociales comme par exemple : assister à une pièce de théâtre ou à un concert, jouer aux cartes en groupe ou faire partie d'un groupe social, sont associées à un faible risque de démence. Cette association semble être le résultat d'une stimulation mentale pendant les activités sociales ; ce qui pourrait jouer un rôle dans le maintien des performances cognitives (Hultsch et al., 1993).

La consommation d'alcool

Chez les personnes âgées ≥ 65 ans consommant de l'alcool avec modération (homme : $168 < \text{alcool} < 400$ g / semaine ; femme : $112 < \text{alcool} < 280$ g), le risque de déclin cognitif serait réduit de 0,83 % comparativement aux non-consommateurs d'alcool (Chan et al., 2010). Cette association pourrait s'expliquer par la libération d'acétylcholine dans l'hippocampe, ce qui semble améliorer l'apprentissage et la mémoire (Letenneur et al., 2004). En plus, le resvératrol, un antioxydant naturel principalement présent dans le vin rouge, semble avoir des propriétés neuro-protectrices (Lange, 2018; Vingtdeux et al., 2008). Wang et al. (2006) ont rapporté qu'une consommation modérée de vin rouge atténuait le déclin de la mémoire spatiale chez un modèle de souris. Chez l'humain, Orgogozo et al. (1997) ont montré qu'une consommation modérée ($250 < \text{vin} \leq 500$ ml) de vin était associée à un faible risque de MA en comparaison aux non-consommateurs de vin. À l'inverse les personnes consommant excessivement de l'alcool (homme : > 400 g / semaine ; femme : > 280 g) auraient 5 fois plus de risque de déclin cognitif, comparativement aux non-consommateurs d'alcool (Chan et al., 2010). Selon Chan et al. (2010), les personnes qui consomment excessivement de l'alcool ont également de

mauvaises habitudes de vie, car ces personnes sont généralement des fumeurs ; elles ont un faible niveau d'éducation, et ont une alimentation déficiente en plusieurs nutriments. Ces habitudes de vie pourraient influencer leurs fonctions cognitives (Cunnane et al., 2009; Xu et al., 2016; Zhong et al., 2015).

L'activité physique

Plusieurs études ont établi une association positive entre l'activité physique et les fonctions cognitives pendant le vieillissement (Beckett et al., 2015; Carvalho et al., 2014; Stephen et al., 2017; Sumic et al., 2007). La méta-analyse d'études prospectives de Sumic et al. (2007) par exemple a révélé que l'activité physique module le risque de démence et de la MA. Dans cette étude, les personnes âgées de ≥ 85 ans, les plus actives physiquement (≥ 4 h d'activité physique / semaine) avaient 88 % moins de risque de déclin cognitif chez les femmes, mais les 4h d'activité physique n'avaient pas d'impact chez les hommes, probablement parce qu'il y avait 44 % moins d'hommes que de femmes dans cette étude (Sumic et al., 2007). À notre connaissance, aucune étude n'a montré une interaction entre le sexe et l'activité physique sur les fonctions cognitives. Cependant, il n'y a pas de consensus sur le type d'activité physique, la fréquence, ni l'intensité d'activité physique optimale pouvant diminuer le risque de déclin cognitif (Stephen et al., 2017). Toutefois, selon la revue de Chen et al. (2016), un entraînement de type aérobie comportant des exercices de force et d'équilibre améliore certaines fonctions cognitives à savoir entre autres : la mémoire épisodique, les fonctions exécutives, l'attention et la vitesse de traitement de l'information chez une population de jeunes et de personnes âgées. Un entraînement d'intensité modérée à élevée (exercices de renforcement musculaire et de rééquilibration), semble également avoir un effet neuro-protecteur, par la production d'enzymes antioxydantes et la diminution de la neuro-inflammation (Hill et al., 2009; Robertson et al., 2002)

L'éducation

Le niveau d'éducation est également un facteur pouvant influencer le risque de démence. Des études épidémiologiques suggèrent une relation dose-effet entre le nombre d'années d'éducation et le risque de développer la MA (Ott et al., 1995; Xu et al., 2016). Dans la

méta-analyse d'études prospectives de Xu et al. (2016), ils ont observé qu'une augmentation annuelle du niveau d'étude était associée à une diminution du risque de démence de 7 %, mais un niveau faible d'éducation n'était pas associé à une augmentation du risque de démence. Les études incluses dans cette méta-analyse ont été réalisées chez des personnes âgées de ≥ 65 ans en moyenne (Xu et al., 2016). D'autres auteurs ont quant à eux montré chez des participants âgés entre 35 et 80 ans (Berggren et al., 2018), et des participants âgés de 72 ans en moyenne (Wilson et al., 2009), que l'éducation est positivement associée aux performances cognitives à savoir : la mémoire épisodique, les fonctions visuo-spatiales, la fluence sémantique, la vitesse de traitement de l'information et la cognition globale. Cependant, après un suivi de 14 ans, ces auteurs ont conclu que l'éducation n'était pas associée au rythme de déclin de ces fonctions pendant le vieillissement (Berggren et al., 2018; Wilson et al., 2009). L'éducation implique plusieurs activités mentales comme : lire, écrire, rédiger, étudier et dessiner. Or, Wang et al. (2002) ont montré qu'une implication à ces activités est associée à un faible risque de démence chez des participants âgés de ~ 81 ans. Il semble que les personnes ayant un niveau de scolarité élevé consacrent plus de temps à ces activités stimulantes ; ce qui semble avoir un effet neuro-protecteur (Scarmeas & Stern, 2004). En plus Baltes et al. (1990) pensent que l'éducation participe au développement de stratégies compensatoires pour maintenir relativement bien les performances cognitives pendant le vieillissement. Le mécanisme de cette association semble également se rapporter aux réserves cognitives (Katzman, 1993; Russ et al., 2013). Ces dernières prennent en compte les différences individuelles, car certaines personnes sont susceptibles de mieux tolérer que d'autres, les changements cognitifs liés l'âge, tout en conservant leurs fonctions cognitives (Stern, 2012). Ainsi, des études épidémiologiques suggèrent que cette réserve cognitive peut être augmentée en fonction du niveau d'éducation (Farfel et al., 2013; Roe et al., 2007; Stern, 2006).

Une alimentation saine

Comme les facteurs environnementaux ci-dessus cités à savoir : le tabagisme, l'engagement social, la consommation d'alcool, l'exercice physique et l'éducation, l'alimentation est également un des facteurs environnementaux modifiables associés au

risque de déclin cognitif. La prévention du déclin cognitif par l'alimentation, est une stratégie largement étudiée qui semble être prometteuse. Les recherches menées au cours des 15 dernières années ont fourni des évidences intéressantes par rapport à l'influence des facteurs alimentaires sur des systèmes spécifiques qui maintiennent les fonctions cognitives (Gomez-Pinilla, 2008). Plusieurs facteurs nutritionnels ont été l'objet d'attention au cours des dernières années dont principalement : les profils alimentaires en général et les nutriments antioxydants pris individuellement. Une revue systématique comprenant 18 études, dont 5 essais randomisés contrôlés, a montré qu'un régime alimentaire méditerranéen (consommation importante de fruits, légumes et de poissons et consommation réduite de produits laitiers, de viande rouge et de sucres) peut retarder le déclin cognitif, mesuré dans les domaines de l'attention, de la mémoire de travail, de la mémoire à long terme et des fonctions exécutives (Anastasiou et al., 2017; Feart et al., 2010; Hardman et al., 2016; van den Brink et al., 2019). Les régimes DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) et MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay) semblent également être associés à un faible rythme de déclin cognitif et un faible risque de développer une MA (Morris et al., 2015; van den Brink et al., 2019). Le régime DASH, caractérisé par un apport important de végétaux et un apport faible de gras saturés, de gras totaux, de cholestérol et de sodium (Appel et al., 1997), est une approche alimentaire qui a été développée dans le but de prévenir et de traiter l'hypertension. Quant au régime MIND caractérisé par un apport important de végétaux, et un faible apport d'aliments d'origine animale et d'aliments riches en gras saturés, mais aussi par une consommation de baies et de légumes à feuilles vertes, il s'agit d'une combinaison des régimes méditerranéen et DASH (van den Brink et al., 2019). Ainsi, la nutrition semble pouvoir moduler le risque de développer un déclin cognitif au cours du vieillissement (Nourhashemi et al., 2000; Spencer, 2008). Cependant, l'association entre les régimes alimentaires méditerranéen et MIND et la MA semble être de plus grande ampleur comparativement au régime alimentaire DASH (Rapports de risques = 0,46 ; intervalle de confiance (IC) : 0,26 ; 0,79 et 0,47 IC : 0,26 ; 0,76 versus 0,61 IC : 0,38 ; 0,97, respectivement). Les régimes alimentaires méditerranéen et MIND sont tous les deux caractérisés par un apport important de poisson, entre autres (van den Brink et al.,

2019). Dans la prochaine section, nous allons aborder l'impact de la consommation de poisson pour la prévention du déclin cognitif.

1.2.2 Prévention du déclin cognitif lié à l'âge, par l'alimentation

Des études épidémiologiques ont démontré que la consommation de poisson est une composante importante des régimes méditerranéen et MIND, et elle serait associée à une diminution du risque de déclin cognitif (Cunnane et al., 2009). Les personnes âgées qui consomment des poissons et/ou des fruits de mer au moins une fois par semaine en comparaison aux non-consommateurs de ces produits de mer, semblent avoir moins de risque de développer une démence, y compris la MA (Morris et al., 2003; Morris et al., 2005; van Gelder et al., 2007). Dans l'étude prospective de Morris et al. (2003), les personnes âgées entre 65 et 94 ans qui consommaient du poisson ≥ 1 fois / semaine, en comparaison aux personnes qui n'en consommaient pas, avaient 60 % moins de risque de développer la MA après un suivi de 4 ans environ. Toutefois, d'autres auteurs ont démontré que la consommation de poisson n'était pas associée au risque de démence (Devore et al., 2009; Huang et al., 2005; Kalmijn et al., 1997). Dans l'étude de Devore et al. (2009), 5395 participants âgés de ≥ 55 ans ont été suivis pendant ~ 10 ans, et la consommation du poisson n'était pas associée au risque de démence. Néanmoins, plusieurs revues ont conclu que la consommation de poisson pourrait avoir un effet protecteur contre le risque de MA (Cederholm, 2017; Cunnane et al., 2009; Huang, 2010). Les contradictions dans les résultats de ces études pourraient être attribuées aux méthodologies puisque tous les auteurs ne contrôlent pas les mêmes facteurs de confusion ; mais également parce que les participants de ces études ne consommaient probablement pas les mêmes types de poissons. De plus, des études suggèrent que la relation entre la consommation des poissons et fruits de mer et la cognition peut dépendre des types de produits consommés (Huang et al., 2005; Kim et al., 2013). D'ailleurs, Huang et al. (2005) ont montré que la consommation de poissons maigres n'a aucun effet protecteur sur le risque de démence. Dans l'étude de Hyun Kim et al. (2013) les niveaux de consommation totale de poissons et fruits de mer n'étaient pas liés aux changements cognitifs alors que la consommation de poissons gras au moins une fois par semaine était associée à un déclin plus faible de la mémoire verbale.

Cependant, l'association entre la consommation de poisson et le risque de développer une MA semble être modifiée par le génotype de l'*APOE* (Huang, 2010; Huang et al., 2005). Les non-porteurs de l'*APOE4* qui consommaient du poisson entre 2 et 3 fois / semaine avaient 46 % moins de risque de développer une démence. Puisque les poissons gras comme le saumon, le hareng, la truite, la sardine sont riches en acides gras polyinsaturés oméga-3 tels que l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'acide eicosapentaénoïque (EPA), et que le DHA est une composante importante des membranes du cerveau (Muskiet et al., 2004), cette diminution du risque de déclin cognitif pourrait être en partie attribuable au DHA. En contrepartie, il n'y avait pas d'association entre la consommation de poisson et la démence chez les porteurs homozygotes et hétérozygotes de l'*APOE4* (Barberger-Gateau et al., 2007). La présence du génotype de l'*APOE4* semble donc influencer l'association entre la consommation de poisson et le risque de démence. Certains auteurs suggèrent que l'absorption et le transport des acides gras polyinsaturés pourraient être modifiés par le génotype de l'*APOE4* (Minihane, 2016; Plourde et al., 2009). Par exemple dans l'étude de Plourde et al. (2009), 14 hommes porteurs homozygotes et hétérozygotes de l'*APOE4* et 14 hommes non-porteurs de l'*APOE4* âgés de ~ 39 ans ont été supplémenté avec 1,9 g / j d'EPA et 1,1 g / j de DHA pendant 6 semaines. À la fin de la supplémentation, les résultats ont démontré que les porteurs de l'*APOE4* avaient significativement moins de DHA dans les triglycérides en comparaison aux non-porteurs. Ces résultats suggèrent que les porteurs du génotype de l'*APOE4* ont possiblement un débalancement dans l'homéostasie du DHA.

Dans les sections suivantes, nous parlerons du DHA et de son potentiel effet préventif sur le déclin cognitif.

1.2.3 Les Acides gras

Les acides gras (AG) sont des acides carboxyliques (R-COOH) à chaînes aliphatiques hydrophobes, insaturés ou saturés selon qu'ils contiennent ou pas de doubles liaisons. Le nombre de carbones des AG naturels est généralement pair (C4 – C28). Les AG peuvent être classés en fonction de plusieurs caractéristiques structurales. De par leurs longueurs de chaîne carbonée, les AG sont classifiés comme suit : AG à courte chaîne (moins de six atomes de carbone); AG à chaîne moyenne (de 6 à 12 atomes de carbone) ; AG à longue

chaîne (de 14 à 20 atomes de carbone) et AG à très longue chaîne (plus de 22 atomes de carbone). Les AG sont également classés en fonction du nombre de doubles liaisons : AG saturés (AGS, aucune double liaison), AG monoinsaturés (AGMI, avec une double liaison) et AG polyinsaturés (AGPI, avec plus d'une double liaison).

Les AG insaturés sont classés en fonction de la position de la première double liaison à partir du méthyl terminal de la chaîne et sont communément désignés comme étant AG ω -9 (ou n-9), ω -6 (ou n-6), ou ω -3 (ou n-3). Le chiffre (3 pour ω -3) indique la position de la première double liaison à partir du méthyl terminal (Sassa & Kihara, 2014).

1.2.3.1 Les Acides gras polyinsaturés

Les AGPI regroupent majoritairement les acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGPI n-3) et les acides gras polyinsaturés oméga-6 (AGPI n-6). Les AGPI n-6 sont principalement constitués de l'acide arachidonique (AA) et de son précurseur l'acide linoléique (LA) alors que les AGPI n-3 sont principalement constitués de l'acide docosahexaénoïque (DHA), de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et de leur précurseur l'acide alpha-linolénique (ALA).

L'AA est un AGPI n-6 constitué de 20 atomes de carbone et de 4 doubles liaisons. L'EPA (20 atomes de carbone) et le DHA (22 atomes de carbone) quant à eux sont des AGPI n-3 ayant de 5 et 6 doubles liaisons respectivement (figure 3).

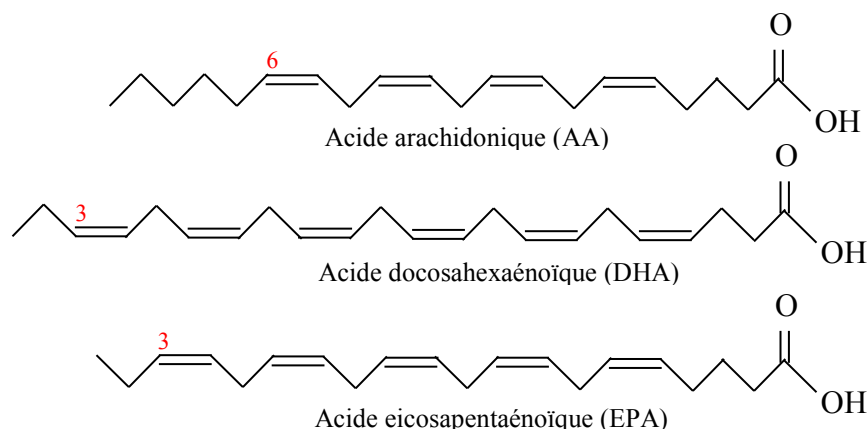


Figure 3 : Structure des acides arachidonique, docosahexaénoïque et eicosapentaénoïque (adapté de (Peter et al., 2013; Tallima & El Ridi, 2018))

Les AGPI n-3 et n-6 sont dits essentiels, car ils ne sont pas synthétisés *de novo* par l'organisme humain. Les mammifères n'ont pas les enzymes nécessaires pour produire des doubles liaisons en position 3 et 6, et les humains doivent donc obtenir les AGPI n-3 et n-6 par l'alimentation (Plourde & Cunnane, 2007; Spychalla et al., 1997). La conversion des deux précurseurs LA et ALA en leurs AGPI à chaîne plus longue implique plusieurs étapes de désaturation et d'élongation de la chaîne. (Plourde & Cunnane, 2007) (Figure 4).

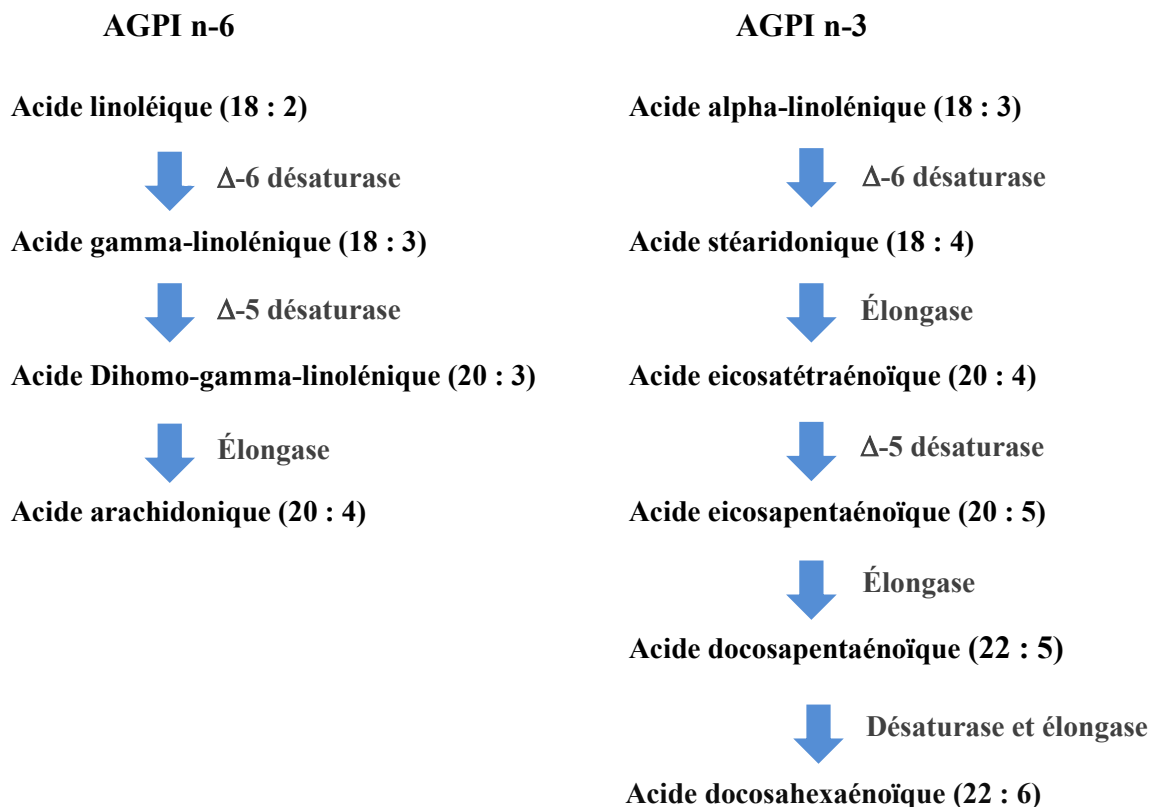


Figure 4 : Schéma de la synthèse de l'acide docosahexaénoïque à partir de l'acide alpha-linolénique et de la synthèse de l'acide arachidonique à partir de l'acide linoléique (adapté de (Arterburn et al., 2006; Miles & Calder, 2017))

Cependant, la conversion de l'ALA en DHA semble être inefficace chez l'humain, car le taux de conversion de l'ALA en DHA est inférieur à 0,5 % (Plourde & Cunnane, 2007). Ainsi, afin d'obtenir du DHA préformé, l'alimentation demeure la meilleure source de DHA. Le DHA est concentré dans les produits de la mer notamment dans les poissons gras (Hishikawa et al., 2017).

La littérature rapporte que le DHA représente une composante importante des membranes neuronales et est présent dans 30 à 40 % des phospholipides de la substance grise et du cortex cérébral. Le DHA serait impliqué dans la fluidité membranaire (Hashimoto et al., 2017) et la perméabilité (Farkas et al., 2000) dans les membranes synaptiques, mais également dans la modulation de la neurotransmission (Chalon et al., 1998; Itokazu et al., 2000), de l'immunité et de l'inflammation (Calder & Grimble, 2002) et dans la modulation de l'apoptose (Kim et al., 2000).

1.2.4 Transport et métabolisme des lipides

Chez l'humain, environ 95 % des lipides alimentaires sont des triglycérides, composés principalement d'acides gras à longue chaîne (AGLC), le reste étant des phospholipides (4,5 %) et des stérols dont le plus commun est le cholestérol (Niot et al., 2009). Les triglycérides (TG) sont composés de glycérol sur lequel trois AG sont estérifiés. Les TG peuvent être constitués d'AGS, d'AGMI ou d'AGPI (figure 5).

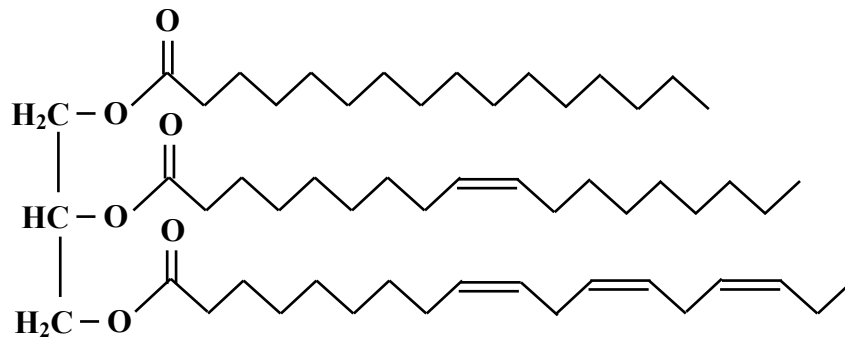


Figure 5 : Structure des triglycérides (adapté de (Soult et al., 2019))

Les phospholipides (PL) sont des lipides comportant un groupement phosphate. Les PL sont composés d'un groupement polaire nommé tête polaire et de deux chaînes hydrocarbonées hydrophobes nommées queues (figure 6). Les queues sont généralement des AG dont une ayant une ou plusieurs doubles liaisons, et l'autre n'ayant pas de double liaison (Alberts et al., 2002). La longueur d'une queue peut varier entre 14 et 24 atomes de carbone.

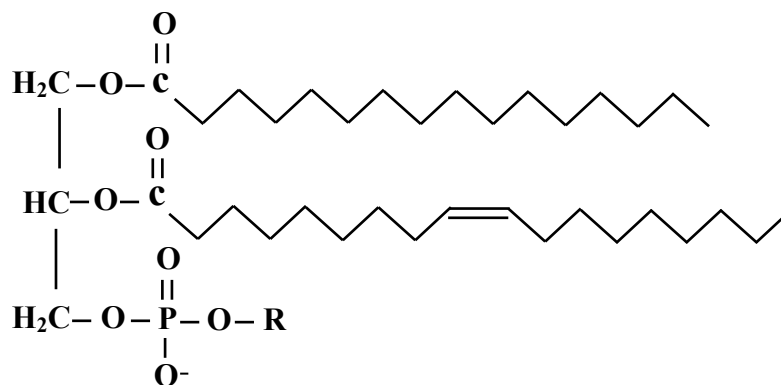


Figure 6 : Structure des phospholipides (adapté de (Ophardt, 2019))

1.2.4.1 Transport des lipides

Les lipides tels que les TG et les PL sont des molécules hydrophobes. Par conséquent, pour qu'ils puissent être transportés dans le sang qui est un milieu aqueux, ils doivent être combinés avec des protéines produites par le foie et l'intestin. Ces combinaisons appelées lipoprotéines sont constituées à l'intérieur d'un noyau hydrophobe composé de lipides non polaires, principalement de TG et d'ester de cholestérol. Ce noyau hydrophobe est entouré, d'une membrane hydrophile composée de molécules de PL, de cholestérol libre et d'une enveloppe de protéines polaires pour permettre le transport des lipides dans le sang (Feingold & Grunfeld, 2000; Tortora G, 2000). Ces protéines appelées « apolipoprotéine (APO) », sont suivies d'une lettre A, B, C, D ou E et parfois d'un nombre, pour distinguer les différentes classes d'APO; chaque classe ayant une fonction spécifique (Mahley et al., 1984). Par exemple, l'une des principales fonctions de l'APOE est de transporter les lipides dans divers cellules et tissus du corps (Hauser et al., 2011; Herz & Bock, 2002). Par ailleurs, il existe plusieurs types de lipoprotéines, mais les quatre principales sont : les chylomicrons, les VLDL (lipoprotéines de très basse densité), les LDL (lipoprotéines de basse densité), et les HDL (lipoprotéines de haute densité) (Tortora G, 2000).

Les chylomicrons comprennent entre 1 et 2 % de protéines, 85 % de TG, 7 % de PL et entre 6 à 7 % de cholestérol (Tortora G, 2000), et sont responsables du transport des TG et du cholestérol alimentaire vers les tissus périphériques et le foie (Tomkin & Owens,

2012). Un repas riche en matières grasses peut entraîner la formation de grosses particules de chylomicrons en raison de la quantité élevée de TG transportés, provenant des aliments consommés, tandis qu'à l'état de jeûne, les particules de chylomicrons sont petites, entraînant une diminution des quantités de TG.

Alors que les chylomicrons sont sécrétés au cours de la période postprandiale, les VLDL sont principalement synthétisées au cours des périodes interprandiales (Niot et al., 2009). Les particules de VLDL peuvent contenir environ 10 % de protéines, 50 % de TG, 20 % de PL et 20 % de cholestérol, tandis que les particules de LDL peuvent contenir environ 25 % de protéines, 5 % de TG, 20 % de PL et 50 % de cholestérol. Les particules de LDL transportent le cholestérol dans le sang et le distribuent aux cellules du corps (Hevonoja et al., 2000). Les particules de HDL quant à elles, transportent 40-45 % de protéines, 1 à 5 % de TG, 30 % de PL et 20 % de cholestérol (Tortora G, 2000), et ont pour principal rôle de transporter l'excédent de cholestérol des cellules vers le foie (Barter, 2005).

1.2.4.2 Métabolisme des lipides

Les lipides, principalement les TG, fournissent 30 à 40 % de l'énergie apportée par l'alimentation (Tran et al., 2012). Les lipides peuvent être oxydés pour produire de l'énergie sous forme d'ATP ou être stockés dans les tissus adipeux dont la principale fonction est de retirer les TG des chylomicrons et des VLDL et de les emmagasiner jusqu'à ce que d'autres parties de l'organisme en aient besoin pour la production d'ATP (Tortora G, 2000).

Comme les TG sont hydrophobes et ne peuvent pas traverser les membranes cellulaires, ils doivent être hydrolysés avant leur utilisation métabolique ultérieure. Les TG sont donc hydrolysés par la lipase gastrique pour former des diacylglycérols et des AGL dans l'estomac (Niot et al., 2009). La digestion se poursuit dans l'intestin grêle principalement par l'action d'une lipase pancréatique et conduit à la libération de 2-monoacylglycérols et des AGL (Mu & Hoy, 2004). Les AGL n'étant pas solubles en solution aqueuse, ils sont émulsionnés avec des acides biliaires, du cholestérol, des stérols végétaux et des vitamines liposolubles pour former des micelles. Ces micelles sont ensuite transportées dans les cellules intestinales et sont sécrétées dans la lymphe sous forme de lipoprotéines

riches en TG (Niot et al., 2009). Ces dernières sont ensuite intégrées dans les chylomicrons qui sont exportés vers le système lymphatique via l'appareil de Golgi, et rejoignent ensuite la circulation sanguine via le canal thoracique, d'où ils sont transportés vers les tissus périphériques (muscles et tissus adipeux) (Mansbach & Nevin, 1998). Le reste des chylomicrons est ensuite absorbé par le foie, qui utilise les TG endogènes pour former les VLDL. Ces derniers transportent les TG synthétisés dans les cellules du foie, vers les tissus adipeux où elles sont stockées. Comme les chylomicrons, les VLDL libèrent leurs TG sous l'action de la LPL et les AG pénètrent dans les tissus adipeux où ils sont stockés et dans les cellules musculaires où ils servent à la production d'ATP. Les VLDL se transforment ensuite en LDL après avoir déposé une partie de leur TG dans les tissus adipeux (Bharadwaj et al., 2010; Tortora G, 2000).

Cependant, le vieillissement s'accompagne d'une modification du métabolisme des lipides (Chevalier et al., 2019; Delarue, 2009), et semble entraîner une augmentation d'AGL dans le sang (Toth & Tchernof, 2000). Cette augmentation d'AGL semble avoir pour conséquence une augmentation du glucose dans le sang, en diminuant l'absorption de glucose dans les cellules ; ce qui favorise l'hyperinsulinémie et la résistance à l'insuline (Abel et al., 2012; Delarue, 2009; Toth & Tchernof, 2000). La résistance à l'insuline entraîne un ensemble d'anomalies à savoir, entre autres : i) une augmentation du niveau d'AGL au niveau du foie stimule une augmentation de la production des VLDL riches en TG dans le sang ; ii) une réduction du catabolisme des chylomicrons et des VLDL dû à une inhibition de l'activité de la LPL, et iii) une altération du métabolisme des LDL et des HDL (Hirano, 2018; Verges, 2015) en augmentant le cholestérol LDL et en réduisant le cholestérol HDL (Felix-Redondo et al., 2013). L'augmentation des LDL dans le plasma peut provoquer à la longue, leur oxydation (Felix-Redondo et al., 2013). L'accumulation de toutes ces anomalies augmente le risque de maladies chroniques chez les personnes âgées (Despres & Marette, 1994; Felix-Redondo et al., 2013; Ormazabal et al., 2018; Taylor, 2012). Ainsi, il est important de prendre en compte ces modifications dans la prévention des maladies chroniques, comme la MA.

1.2.5 Relation entre apports en EPA et DHA et concentrations d'EPA et de DHA plasmatiques

Les produits de la mer, notamment les poissons gras, sont la principale source d'acide gras polyinsaturés à longues chaînes oméga-3 (Nichols et al., 2010). Des teneurs élevées d'EPA et de DHA sont présentes dans le poisson gras (Muskiel et al., 2004). Des études observationnelles et interventionnelles montrent que la consommation de poissons est associée à une augmentation des niveaux d'AGPI n-3 plasmatiques dans les lipides totaux (van der Lee et al., 2018), dans les TG, les PL et les esters de cholestérol (Hjartaker et al., 1997; Ma et al., 1995; Vidgren et al., 1997; Welch et al., 2006). Cependant, on pense que les PL représentent mieux la composition en AG des membranes cellulaires et éliminent la variabilité introduite par les TG postprandiaux (Brenna et al., 2018). Dans l'étude de Welch et al. (2006), ils ont évalué l'association entre la consommation de poisson et d'huile de poisson et les niveaux d'AGPI n-3 plasmatiques dans les PL chez les hommes et chez les femmes. Dans cette étude, ils ont mesuré la consommation de poisson et d'huile de poisson par 4 méthodes à savoir : un questionnaire de fréquence alimentaire, un questionnaire sur la santé et le mode de vie, un journal alimentaire de 7 jours et un rappel de 24 heures (24h). Les résultats de cette étude montrent qu'une relation positive significative existe entre la consommation de poisson et les niveaux d'AGPI n-3 dans les PL plasmatiques. Le niveau d'AGPI n-3 dans cette étude était la somme de l'EPA, du DHA et de l'acide docosapentaénoïque (DPA) qui est également un AGPI n-3 (Welch et al., 2006). Visioli et al. (2003) ont démontré dans une étude interventionnelle que la consommation de 100 g / j de saumon contenant 383 mg d'EPA et 544 mg de DHA ou la supplémentation en huile de poisson contenant 150 mg d'EPA + 106 mg de DHA ou 450 mg de EPA + 318 mg de DHA pendant 6 semaines est positivement associée aux concentrations d'AGPI n-3 plasmatiques. Dans cette étude, les AGPI n-3 provenant de la consommation du poisson étaient incorporés plus efficacement dans le plasma comparativement aux suppléments d'huile de poisson (Visioli et al., 2003).

1.2.6 Association entre DHA sanguins et cognition pendant le vieillissement

Les AGPI n-3 sont présents dans les membranes cellulaires et sont principalement incorporés dans les PL. Ces AG, en particulier le DHA peuvent influencer les propriétés

biophysiques des membranes (fluidité et épaisseur, par exemple) et donc l'activité des protéines transmembranaires (Rajamoorthi et al., 2005). Le DHA est une composante structurelle essentielle du tissu nerveux et participe au développement normal du cerveau pendant l'enfance (Freemantle et al., 2006). Cependant, il n'y a pas d'évidence claire sur le rôle du DHA dans le cerveau pendant le vieillissement. Il semble que les personnes atteintes de la MA ont un niveau de DHA faible dans le cerveau (Skinner et al., 1993; Soderberg et al., 1991), mais on ne sait pas encore si ce niveau de DHA dans le cerveau est causé par une consommation réduite de DHA, une faible synthèse de DHA, une combinaison des deux (Freemantle et al., 2006) ou par un défaut d'absorption et / ou de l'incorporation du DHA dans les cellules. Selon Arterburn et al. (2006), la réponse du plasma suite à un apport de DHA est dépendante de la dose et saturable, et il est préférable d'apporter le DHA déjà préformé à l'organisme puisque le taux de conversion de l'ALA en DHA est inférieur à 0,5 % (Plourde & Cunnane, 2007). Les résultats rapportés dans la littérature existante sont peu concluants quant à l'effet du DHA sur les fonctions cognitives dans le vieillissement normal (Maclean et al., 2005). Plusieurs études observationnelles ont démontré une association positive entre la consommation de poissons, le niveau de DHA dans le sang et divers domaines cognitifs dans la population de personnes âgées en bonne santé ou atteintes de la MA (Morris et al., 2005; van der Lee et al., 2018). D'autres études ont démontré que le niveau de DHA sanguin était associé à une réduction significative de 47 % à 65 % du risque de développer une démence toutes causes confondues (Lopez et al., 2011; Schaefer et al., 2006) .

Cependant les résultats d'études contrôlées et randomisées sur la supplémentation en AGPI n-3 dans la population générale sont divergents, mais il semblerait qu'il y a une amélioration des fonctions cognitives chez les personnes ayant à l'origine un statut faible en DHA (Cooper et al., 2015; Dacks et al., 2013). Une revue systématique incluant 11 études observationnelles et 4 essais cliniques a montré que le DHA joue un rôle dans le ralentissement du déclin cognitif chez les personnes âgées sans démence (Fotuhi et al., 2009). Stonehouse et al. (2013) ont démontré que, suite à une supplémentation de 1,16 g de DHA par jour, ou un placebo pendant 6 mois chez 176 participants âgés de ~ 33 ans en moyenne, les participants qui étaient supplémentés en DHA ont montré une amélioration des temps de réaction de la mémoire épisodique et de la mémoire de travail,

comparé aux participants ayant pris un placebo. Néanmoins, l'association entre le niveau de DHA sanguin et les fonctions cognitives reste incohérente. Une étude australienne a démontré qu'il n'y avait aucune association entre la consommation de poisson, le niveau de DHA sanguin et les domaines cognitifs comme le raisonnement, la mémoire à court terme, la mémoire de travail, la vitesse de perception (Danthiir et al., 2014). Ces controverses dans les études observationnelles et expérimentales pourraient s'expliquer par i) une hétérogénéité des participants à l'étude, en ce qui concerne l'âge; et spécifiquement dans les études expérimentales par une hétérogénéité par rapport aux aspects suivants : i) les doses des suppléments ne sont pas les mêmes dans les ECR, ii) le rapport oméga-6 / oméga-3 n'est pas souvent pris en compte (Fotuhi et al., 2009), iii) les études ne tiennent pas compte du niveau de base en DHA des participants (Dacks et al., 2013), iv) la durée de supplémentation n'est pas assez longue. Toutefois, bien qu'il n'y ait pas de consensus sur le rôle du DHA sanguin dans le risque de déclin cognitif, une récente méta-analyse a démontré qu'une concentration élevée de DHA sanguin est associée à de meilleures performances cognitives (van der Lee et al., 2018). Cette méta-analyse a été réalisée sur 2 cohortes de 5658 participants au total et les résultats ont été répliqués dans 4 cohortes de 6652 participants au total. Les résultats de cette méta-analyse ont montré que sur les 299 métabolites étudiés, 15 étaient associés aux performances cognitives, dont le DHA qui était associé à de meilleures performances cognitives. Ils ont également montré que le niveau de DHA sanguin augmentait avec la consommation de poisson (van der Lee et al., 2018). Cependant, le métabolisme du DHA semble être différent chez les personnes âgées comparativement aux jeunes (Plourde et al., 2011). Dans l'étude de Plourde et al. (2011), une dose unique de 50 mg de DHA marqué au carbone 13 (^{13}C -DHA) a été administrée à 6 personnes âgées de 77 ans et 6 personnes âgées de 27 ans en moyenne. Les auteurs ont observé que 4 heures après la prise du ^{13}C -DHA, le niveau de ^{13}C -DHA plasmatique était au moins 4 fois plus élevé dans les TG et les AGL (acides gras libres) des personnes âgées comparativement aux jeunes personnes (Plourde et al., 2011). Ainsi, le métabolisme du DHA étant modifié par l'âge, cela suggère que l'association entre le niveau de DHA sanguin et les fonctions cognitives puisse être modifiée par l'âge.

Chapitre 3

1.3 Problématique, hypothèses et objectifs

1.3.1 Rationnel de l'étude

La population canadienne vieillit de plus en plus (WHO, 2015) et la littérature rapporte que le vieillissement est associé à une augmentation du risque de déclin des fonctions cognitives (Ferrucci et al., 2008). Bien que le déclin cognitif soit un processus normal lié à l'âge, il peut progressivement altérer les capacités cognitives d'une personne et mener à une pathologie neurodégénérative (Harada et al., 2013), dont la MA qui est la plus courante. Plusieurs facteurs peuvent être responsables d'une altération pathologique des fonctions cognitives en dehors de l'âge, à savoir : le génotype de l'*APOE4* et des facteurs environnementaux entre autres (Cunnane et al., 2009). L'un des facteurs environnementaux modifiables est l'alimentation. Par exemple, il a été démontré que la consommation de poisson gras est associée à un faible déclin cognitif dans le domaine de la mémoire verbale (Kim et al., 2013). Le poisson gras est riche en acide docosahexaénoïque (DHA), un AGPI n-3 que l'on retrouve en grande quantité dans notre cerveau (Muskiet et al., 2004). Une revue systématique incluant 11 études observationnelles et 4 essais cliniques a démontré que le DHA est associé au ralentissement du déclin cognitif chez les personnes âgées sans démence (Fotuhi et al., 2009). Néanmoins l'association entre la consommation de poissons, le niveau de DHA sanguin et les fonctions cognitives reste incohérente, car les résultats des études épidémiologiques sont contradictoires. Toutefois, bien qu'il n'y ait pas de consensus sur l'association entre le DHA et les fonctions cognitives, une récente méta-analyse a montré que le DHA sanguin est associé à de meilleures performances cognitives globales et que sa concentration augmente avec la consommation de poisson (van der Lee et al., 2018). L'une des raisons qui peut expliquer les incohérences entre la consommation de poisson et les concentrations de DHA dans le plasma est potentiellement reliée à l'âge des participants. En effet, nous avons montré que la cinétique du DHA uniformément marqué au carbone 13 (^{13}C -DHA) était modifiée avec l'âge (Plourde et al., 2011).

1.3.2 Hypothèse de recherche

L'âge modifie les concentrations d'EPA et de DHA sanguins et modifie l'association entre les apports alimentaires en EPA et en DHA et les concentrations d'EPA et de DHA dans le plasma, ce qui influence la relation qu'il y a avec les fonctions cognitives (figure 7).

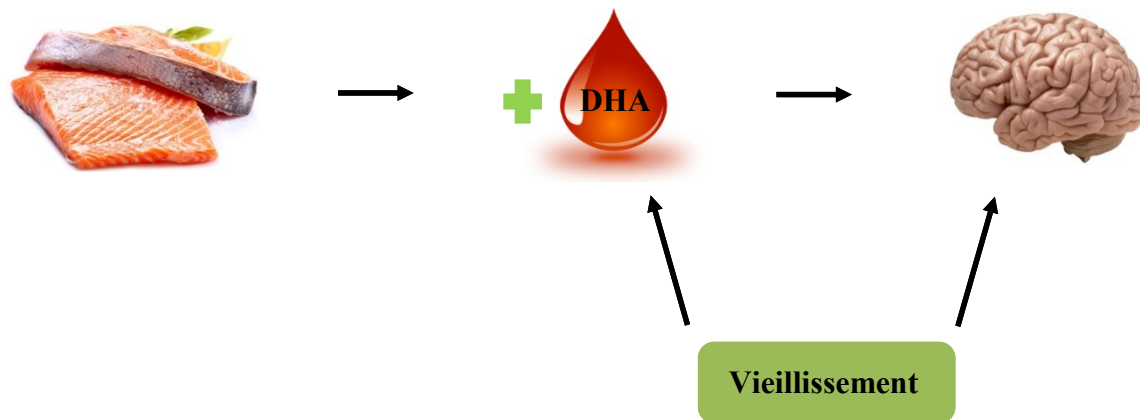


Figure 7 : Hypothèse de recherche

1.3.3 Objectifs

1. Mesurer les concentrations d'EPA et de DHA dans le plasma en fonction de l'âge et vérifier si elles sont associées aux apports alimentaires en EPA et en DHA déclarés dans le questionnaire de fréquence alimentaire.
2. Évaluer si les concentrations d'EPA et de DHA dans les PL du plasma sont associées aux fonctions cognitives et ce, en fonction de l'âge des participants.

2. Méthodes

2.1 Schéma de l'étude

Cette étude est transversale et les participants avaient été recrutés par notre équipe de recherche pour participer à un essai contrôlé randomisé (ECR) à double insu visant à évaluer le lien causal entre la consommation d'AGPI n-3 et la cognition. La figure 8 nous présente le schéma de cet ECR. Dans ce dernier, 76 hommes et 167 femmes âgés entre 20 et 79 ans avaient reçu une supplémentation en acides gras oméga-3 (1,4 g de DHA + 1,8 g d'EPA) ou un placebo d'huile de maïs : soja 50 / 50 (Ocean Nutrition Canada, Dartmouth) pendant 6 mois. Par conséquent, les performances cognitives ont été évaluées au début et à la fin de l'essai. Des questionnaires dont entre autres un questionnaire de fréquence alimentaire ont été administrés aux participants au temps 0 (T0) avant le début de l'intervention. Des échantillons de sang avaient été prélevés au T0, et à un intervalle régulier d'un mois, pendant les 6 mois (T0 à T6) qu'a duré l'intervention.

Dans le cadre de ce mémoire, nous avons utilisé seulement les données transversales et les échantillons plasmatiques des participants au T0, c'est-à-dire avant l'intervention (Figure 8, encadré vert).

Ce projet a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke. Le projet est enregistré sur clinicaltrials.gov comme NCT01625195.

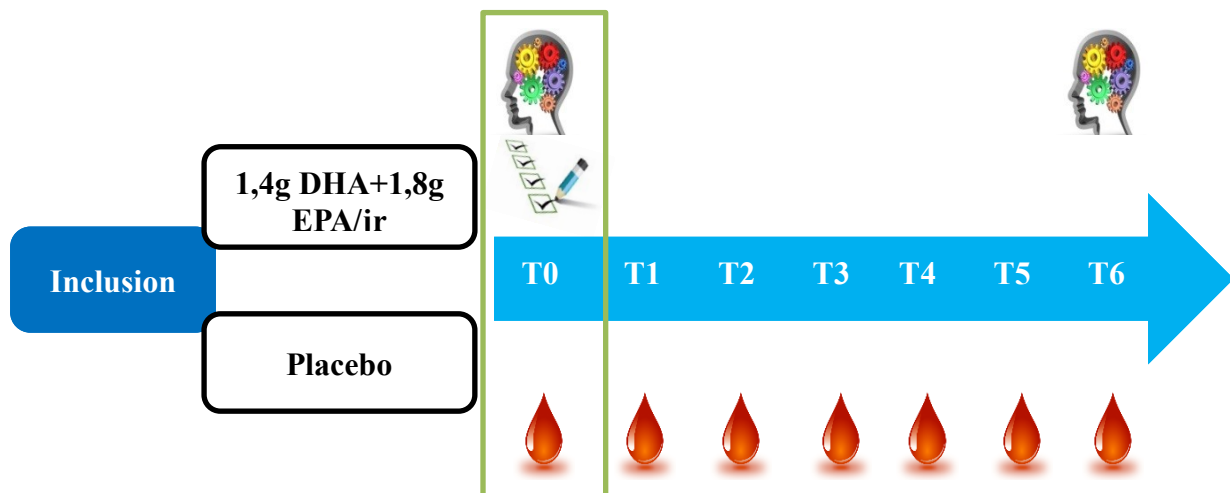


Figure 8 : Schéma de déroulement de l'ECR. L'encadré en vert signifie que, seules les données au T0 ont été analysées dans la présente étude transversale.

2.2 Participants

Cette étude porte sur une population d'hommes et de femmes âgés entre 20 et 80 ans, qui ont été recrutés dans la ville de Sherbrooke et de ses environs entre juin 2012 et novembre 2016. Cependant, nous avons sélectionné les participants de cette étude transversale parmi les participants de l'ECR, selon trois autres critères additionnels en plus des critères de l'ECR, comme mentionnés dans les sessions suivantes. Dans l'ECR, les participants ont été recrutés via deux circuits à savoir : i) les participants des études précédentes ont été contactés par téléphone et ont reçu une présentation orale sommaire du projet, ii) des affiches décrivant sommairement le projet ont été collées à l'université de Sherbrooke et au Cégep de Sherbrooke. Les critères d'admissibilité étaient les suivants :

2.2.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient : homme et femme âgés entre 20 et 80 ans.

2.2.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient : tabagisme ; malnutrition (détectée chez le participant par analyse sanguine) ; consommation d'un supplément d'AGPI n-3 depuis ≥ 1 mois ; problème de déglutition, problème gastro-intestinal sévère, diabète, maladie incontrôlée de la thyroïde, insuffisance rénale sévère, maladie du foie ou tout autre trouble endocrinien ; consommation de médicaments affectant le métabolisme des lipoprotéines ; inflammation chronique, cancer, problème visuel ou auditif non corrigé, démence, problème actuel ou passé de toxicomanie ou d'alcoolisme, trouble psychiatrique ou de dépression actuelle ou passée ; intervention chirurgicale majeure ou événement cardiaque survenu depuis moins de 6 mois ; athlète actuel ou passé.

2.3 Procédure d'échantillonnage et de recrutement

Les volontaires pour participer à l'ECR ont été accueillis dans notre unité métabolique (Pavillon d'Youville de l'Institut de gériatrie de l'université de Sherbrooke) par notre infirmière de recherche Christine Brodeur-Dubreuil, pour une entrevue de présélection. Lors de cette entrevue, les volontaires ont reçu une description plus détaillée du projet de

recherche et de leur implication, et ont ensuite répondu au questionnaire de sélection administré par l'infirmière à chaque volontaire. Les volontaires ont ensuite donné leur consentement libre et éclairé à l'équipe de recherche pour participer à l'ECR avant qu'une prise de sang à jeun ait été effectuée pour s'assurer qu'ils répondent aux critères d'admissibilité. Les participants qui avaient accepté de participer à l'étude et qui étaient éligibles ont été rappelés par téléphone pour convenir d'une date d'inclusion afin de démarrer l'essai. Les inclusions s'étaient déroulées sous forme d'entretien pendant lequel les participants inclus ont été individuellement randomisés. Nous avons utilisé une liste de numéros d'identification préclassés par groupe de randomisation. Par exemple, i) liste du groupe contrôle : 001, 003, 006 ; ii) liste du groupe AGPI n-3 : 002, 004, 005. Les numéros d'identification sont ensuite attribués aux participants selon l'ordre d'arrivée. Les participants sont alors randomisés soit dans le groupe supplémenté en AGPI n-3, soit dans le groupe placebo selon leur numéro d'identification.

Toutefois dans la présente étude transversale, nous avons sélectionné les participants de l'ECR qui répondent en plus aux trois critères de sélection suivants :

- i) Questionnaire de fréquence alimentaire adéquatement complété par le participant
- ii) Score au MOCA (Montreal Cognitive assessment) ≥ 18 , indiquant une fonction cognitive globale normale ou une atteinte cognitive légère (Nasreddine et al., 2005)
- iii) Score au DRS (Dementia Rating Scale) > 123 indiquant un participant exempt de démence (Llebaria et al., 2008; Mattis, 1988) .

2.4 Collecte de données

La collecte de données a été coordonnée par l'infirmière de recherche. Plusieurs données ont été collectées chez les participants lorsqu'ils sont éligibles pour participer à l'étude, comme décrites ci-dessous :

- i) Un formulaire de mesure physique a été rempli par l'infirmière de recherche afin de documenter les caractéristiques suivantes :
 - a. anthropométriques (poids, taille, tour de taille)
 - b. sociodémographiques (âge, sexe)
 - c. physiologiques (tension artérielle, pouls)

La mesure du poids et de la taille a permis de calculer l'indice de masse corporelle (IMC) par le rapport du poids en kilogrammes sur la taille en mètre, au carré.

ii) La dépense énergétique liée à l'activité physique durant les loisirs pendant les 12 derniers mois a été mesurée avec le questionnaire « Minnesota Leisure Time Activity » (Taylor et al., 1978) et rapportée en Kcal / semaine. Ce questionnaire a déjà été validé pour être utilisé dans les études longitudinales nord-américaines sur les relations entre l'activité physique et les maladies.

iii) Des échantillons de sang à jeun (5 ml) ont ensuite été prélevés au T0 par une infirmière. Ces échantillons de sang ont permis d'analyser les profils biochimiques (TG, HDL cholestérol, LDL cholestérol, cholestérol total, glucose) au Centre Hospitalier et Universitaire de Sherbrooke (CHUS) par analyse colorimétrique automatisée avec des kits disponibles dans le commerce sur un analyseur de chimie clinique (Dimension Xpand Plus; Siemens, Deerfield, IL, USA).

Les échantillons de sang ont également permis d'analyser les profils en AG dans les LT et les PL du plasma, et le génotype de l'*APOE* des participants, comme décrit dans les sections ci-dessous. Les habitudes alimentaires des participants et leurs fonctions cognitives ont également été mesurées comme décrit ci-dessous.

2.4.1 Évaluation des habitudes alimentaires

Pour évaluer la consommation d'EPA et de DHA des participants, nous avons utilisé un questionnaire de fréquence alimentaire (FFQ). Le FFQ en format papier a été complété à l'entrée de l'ECR. L'objectif principal du FFQ utilisé dans l'ECR était d'évaluer les habitudes alimentaires des participants durant les 12 derniers mois. Il s'agit d'un questionnaire déclaratif validé dans une population adulte québécoise. Ce FFQ semi-quantitatif comportait 77 items d'aliments et de boissons associés à i) des catégories de fréquence alimentaire : « jamais ou rarement », « 1 à 3 fois par mois », « 1 à 2 fois par semaine », « 3 à 5 fois par semaine », « 1 fois par jour », « 2 fois et plus par jour », et ii) des catégories représentant des formats de portions consommées à chaque prise : « Plus petite » « Semblable » ou « Plus grosse » (Shatenstein et al., 2005) . Les formats de portions consommées ont été estimés pour certains aliments à l'aide de photos. Pour d'autres aliments, des exemples de formats de portions standards ont été utilisés

(exemple : une portion de saucisse équivaut à 2 bouts de saucisse). Pour chaque item le participant devait évaluer la fréquence moyenne et la quantité moyenne de sa consommation, parmi les choix proposés. Les données alimentaires déclarées par les participants dans le FFQ ont ensuite été analysées par l'équipe de la professeure Bryna Shatenstein de l'Université de Montréal, afin de déterminer leurs apports quotidiens en différents nutriments et groupes alimentaires du Guide Alimentaire Canadien (Shatenstein et al., 2005).

Dans la présente étude transversale, nous avons utilisé :

- Les apports en EPA et en DHA (g / j) des participants, afin de répondre à l'objectif 1 de l'étude qui est « Mesurer les concentrations d'EPA et de DHA dans le plasma en fonction de l'âge et vérifier si elles sont associées aux apports alimentaires en EPA et en DHA déclarés dans le FFQ.
- Les apports en alcool (g / j), comme covariables afin de répondre à l'objectif 2 de l'étude qui est « Évaluer si les concentrations d'EPA et de DHA dans les PL du plasma sont associées aux fonctions cognitives et ce, en fonction de l'âge des participants.

Trois items du FFQ ont permis d'évaluer les apports en EPA et en DHA des participants, à savoir : i) Poissons gras : Saumon / truite / sardine / hareng / thon, ii) Poissons maigres : Sole / morue en bâtonnets, etc. ; iii) Fruits de mer : crevette / crabe / huîtres, etc. Les portions de poissons maigres consommées ont été estimées à l'aide de photos montrant des exemples de différents formats de portions. Pour les poissons gras et les fruits de mer, des exemples de portions standards ont été utilisés (exemple : une portion de saumon équivaut à 90-150 g / 3-5onces / 1 boîte de conserve). Sur la base des fréquences de consommation et des formats de portion déclarés par les participants pour ces 3 items, les apports en EPA et en DHA ont été déterminés en grammes par jour (g / j), puisque les participants de cette étude ne prenaient pas de suppléments d'AGPI n-3.

Trois items du FFQ ont également permis de mesurer la consommation d'alcool des participants, à savoir : i) Bière, ii) Vin, apéritif, iii) Spiritueux : boissons alcoolisées fortes. Les portions d'alcool consommées ont été estimées à l'aide d'exemples de

portions standards (exemple : une portion de spiritueux équivaut à 30-50 ml / 1-2 onces). Sur la base des fréquences de consommation et des formats de portions déclarés, la consommation hebdomadaire d'alcool a été déterminée en g / j. Ensuite nous avons exprimé la consommation d'alcool en nombre de verres par semaine (0 verre, $0 < \text{verre} \leq 5$, > 5 verres par semaine) sur la base d'une consommation standard de 13,6 g d'alcool par verre.

2.4.2 Analyse des acides gras dans les lipides totaux et dans les phospholipides

Les échantillons de sang prélevés à jeun au T0 avant de débiter l'intervention de l'ECR ont été centrifugés à 2300 g pendant 15 min à 4° C. Le plasma a été prélevé et congelé à -80° C pendant 1-6 ans avant d'être analysé, puisque ces échantillons avaient été prélevés dans le cadre de l'ECR ayant débuté depuis 2012. Il est important de noter que ces échantillons ont été conservés selon les meilleures pratiques recommandées par Brenna et al. (2018), afin que sa composition ne change pas pendant le stockage. L'analyse des AG avait permis de connaître la concentration en DHA et en EPA dans les lipides totaux (LT) et les phospholipides (PL) du plasma des participants. Ces concentrations ont été utilisées comme variables indépendantes afin de répondre à l'objectif 2 de cette étude transversale.

2.4.2.1 Extraction, saponification et méthylation des acides gras dans les lipides totaux

Trois étapes ont précédé l'analyse des AG dans les LT du plasma, comme décrits ci-dessous.

Extraction

Les LT ont été extraits de 250 µl de plasma, par la méthode de Folch et al. (1957). Lors de l'extraction des LT du plasma, un standard interne (STDI), l'acide heptadecanoïque C17 : 0 (Nu-Chek-Prep, lot T-155-A-U14-B) a été ajouté comme étalon aux échantillons de plasma afin de quantifier les AG dans les LT. La quantité de STDI ajoutée représentait ~ 10 % des LT extraits. Un volume de 10 ml de chloroforme-méthanol (2 : 1, v / v) a été ajouté à l'échantillon de plasma et de STDI avant l'extraction. Le mélange a été déposé dans le noir pendant 1 h. Deux ml de saline (0,9 % m / v) ont été ajoutés à l'homogénat, et la solution a été centrifugée pendant 10 minutes à température ambiante à une vitesse

de 623 X g. La phase organique, contenant le chloroforme, les LT et le STDI a été prélevée et évaporée sous jet d'azote dans un bain chauffant à 40 °C.

Saponification

Le mélange de LT et de STDI extrait a ensuite été saponifié afin de séparer les AG du glycérol ou des stérols tels que le cholestérol. Une fois la phase organique évaporée sous jet d'azote, 3 ml de KOH-Méthanol (1 mole de KOH par litre de méthanol) ont été ajoutés au mélange de LT et STDI extrait. Pour empêcher la peroxydation des lipides, de l'azote a été ajouté dans les tubes contenant la solution de KOH-méthanol ; puis fermés et chauffés à 90 °C pendant 1 heure. Après avoir refroidi la solution dans le noir afin d'éviter la peroxydation des lipides, 5 ml d'hexane et 2 ml de saline (0,9 % m / v) ont été ajoutés. Les tubes ont été centrifugés à température ambiante à 623 X g pendant 4 minutes. La phase organique contenant l'hexane et le cholestérol a été jetée. La phase aqueuse contenant la saline, le méthanol et les sels d'AG a été récupérée et acidifiée en ajoutant 300 µl de chlorure d'hydrogène (11,65 M) pour obtenir des AG. Cinq ml d'hexane ont été par la suite ajoutés et les tubes ont de nouveau été centrifugés à température ambiante pendant 4 minutes à 623 X g. La phase organique contenant l'hexane et les AG a été prélevée et évaporée sous jet d'azote dans un bain chauffant à 40 °C.

Méthylation

Les AG ont ensuite été méthylés, pour former des esters méthyliques d'acide gras (EMAG). La méthylation permet d'abaisser le point d'ébullition des AG permettant ainsi d'augmenter leur volatilité afin d'en effectuer l'analyse par chromatographie en phase gazeuse. Une fois la phase organique évaporée sous jet d'azote, 3 ml de trifluorure de bore-méthanol (14%, Sigma-Aldrich) ont été ajoutés. De l'azote a été ajouté dans les tubes puis fermés et chauffés à 90 °C pendant 30 minutes. Après avoir refroidi la solution dans le noir, 5 ml d'hexane et 2 ml de saline (0,9 % m / v) ont été ajoutés. Les tubes ont été centrifugés à température ambiante à 623 X g pendant 4 minutes. La phase organique contenant l'hexane et les EMAG a été prélevée et évaporée sous jet d'azote dans un bain chauffant à 40 °C.

2.4.2.2 Extraction, séparation des classes de lipides et méthylation des acides gras dans les phospholipides

Dans cette étude, les PL ont également été analysés parce que les PL représentent mieux la composition en AG des membranes cellulaires et cette classe de lipides est moins variable en fonction des triglycérides sanguins chez l'humain (Brenna et al., 2018). Afin de séparer les PL des autres lipides sanguins, des étapes additionnelles ont été nécessaires et sont décrites ci-dessous.

Extraction

Les LT ont été extraits de 200 µl de plasma par la méthode de Folch (1957). Lors de l'extraction des lipides totaux du plasma, un mélange de STDI décrit ci-après a été ajouté comme étalon aux échantillons de plasma afin de quantifier les AG dans chaque classe de lipides : i) l'acide lignocérique C24 : 0 (Sigma No.L-1001, lot 64C-0246) qui représente 4,5 % du mélange de STDI ii) Trinonadécylrique C19 : 0 (Nu-Chek-Prep, lot T-165-N8-M) qui représente 25 % du mélange de STDI iii) Cholesteryl heptadecanoate C17 : 0 (Nu-Chek-Prep, lot T...-F4-J) qui représente 25 % du mélange de STDI et iv) 1,2-dipentadecanoyl-sn-glycero-3-phosphocholine C15 : 0 (Avanti CAS : 3355-27-9, lot: 850350-01-038) qui représente 45 % du mélange de STDI. Les LT et les STDI ont été extraits avec un mélange 10 ml de chloroforme-méthanol. La phase organique, contenant le chloroforme, les LT et les STDI a été prélevée, évaporée sous jet d'azote dans un bain chauffant à 40 °C et ensuite reconstituée dans 200 µl de chloroforme.

Séparation des classes de lipides contenues dans les lipides totaux du plasma

Les classes de lipides contenues dans les LT extraits ont été séparées : les lipides neutres composés des TG et des esters de cholestérol, les PL et les AGL. La séparation des classes de lipides a été effectuée sur des cartouches BondElut NH₂, 200 mg (Agilent) avec une méthode précédemment décrite (Chouinard-Watkins et al., 2015). Les cartouches ont été préalablement conditionnées avec 3 ml d'hexane. Une fois l'hexane élué, les extraits de LT et de STDI ont été ajoutés dans les cartouches. Sous gravité normale, les lipides neutres ont été élués avec 6 ml d'un mélange chloroforme : isopropanol [2 : 1 (v : v)] suivi par 2 ml de chloroforme. Les AGL ont été élués avec 2,25

ml d'un mélange de diéthyl éther : acide acétique [98,7 : 1,3 (v:v)], et les PL ont été élués avec 2 ml de méthanol. La fraction des PL a par la suite été évaporée à sec sous jet d'azote dans un bain chauffant à 40 °C.

Méthylation

Les AG contenus dans la fraction des PL ont ensuite été méthylés à 90 °C pendant 30 minutes comme décrit ci-dessus, en utilisant 3 ml de trifluorure de bore-méthanol (14 %, Sigma-Aldrich) pour former des EMAG.

2.4.2.3 Analyses des acides gras

Les EMAG provenant des LT et de la fraction isolée de PL du plasma ont été analysés par chromatographie en phase gazeuse (modèle 6890 ; Agilent) en utilisant une colonne capillaire (BPX-70, 50 m x 0,25 mm x 0,25 µm, SGE, Folsom, Can) comme précédemment décrit (Plourde et al., 2014). L'hélium (Praxair) a été utilisé comme gaz vecteur. Le programme de température du four était de 50 °C pendant 2 minutes, porté à 170 °C à une vitesse de 20 °C / min, maintenu pendant 15 minutes et finalement augmenté à 210 °C à une vitesse de 5 °C / min et maintenu pendant 7 min (Plourde et al., 2014). Brièvement, 1 µl de l'échantillon à analyser a été introduit dans l'injecteur à l'aide d'une micro seringue. La température d'injection étant maintenue à 250 °C, l'échantillon a été vaporisé dans l'injecteur. Les EMAG ont été entraînés par un flux continu d'hélium à travers la colonne capillaire afin d'y être séparés. La colonne capillaire était composée d'un film polaire de cyanopropyl polysilphénylène siloxane qui constitue la phase stationnaire. Les EMAG ont été séparés dans la colonne en fonction de leur affinité avec la phase stationnaire. À la sortie de la colonne, les composés séparés ont été brûlés par la flamme du détecteur à ionisation de flamme dont la température était maintenue à 250 °C. L'ionisation des composés brûlés génère une différence de potentiel qui a été mesurée par des électrodes et étaient reportées sur un graphique appelé chromatogramme où l'aire sous la courbe des différents composés a été calculée.

À partir d'un fichier Excel automatiquement enregistré, nous avons obtenu des données numériques sur le temps de rétention des composés et l'aire sous la courbe, de chaque AG. L'identification des AG a été faite manuellement sur la base de comparaisons avec

les temps de rétention obtenus pour des standards externes (Quideau et al., 2016). Tous les AG identifiés ont été quantifiés dans le logiciel Microsoft Excel en fonction de la quantité de STDI utilisée, à partir de la formule suivante :

$$[\text{AG}] \text{ (mg/l)} = \frac{\frac{\text{Aire AG} \times \text{masse de STDI (mg)}}{\text{Aire STDI}}}{\text{Volume de l'échantillon de plasma (l)}}$$

2.4.3 Génotypage de l'APOE

Les échantillons de sang prélevés au T0 avant l'intervention, et congelés à -80° C pendant 1-6 ans ont également servi à déterminer le génotype de l'APOE des participants. Le génotypage des participants a été réalisé dans notre laboratoire par l'étudiante au postdoctorat Pauline Léveillé. Le génotype de l'*APOE4* étant un facteur de risque de la MA (Tanzi, 2012), le génotype de l'*APOE* des participants a été utilisé comme covariable pour répondre aux objectifs 1 et 2 de cette étude transversale. Pour éviter des biais dans les résultats des tests cognitifs, le génotypage des participants a été réalisé à la fin de l'étude quand tous les participants ont eu à terminer le protocole complet de l'étude. L'ADN génomique a été extrait de 200 µl de sang complet à l'aide du kit d'extraction d'ADN QIAamp (Qiagen Hilden, Allemagne, n° de cat. 51304) en suivant les instructions du fabricant. L'ADN a été quantifié à l'aide d'un spectrophotomètre et les concentrations ont été ajustées à 4 ng / µl d'eau (H2O) distillée ultra pure. L'ADN a été génotypé par la technique TaqMan en utilisant l'essai de génotypage Taqman SNP prédéfini (Applied Biosystems, Foster City, Californie) pour rs429358 (numéro d'analyse C__3084793_20 et rs7412 (C__904973_10). Un système de PCR (Polymerase Chain Reaction) quantitative multiplexe Stratagene Mx3005P (Agilent Technologies, La Jolla, CA) a été utilisé pour effectuer une amplification PCR en temps réel (Koch et al., 2002). Les réactions ont été effectuées dans un volume total de 10 µl de H2O contenant 10 ng d'ADN (2,5 µl à 4 ng / µl), 0,5 µl de mélange amorce / sonde 20X, 5 µl de mélange de génotypage Taqman 2X (Applied Biosystem) et 2 µl de H2O. Les échantillons ont été soumis pendant 10 min à 95 °C suivi de 40 cycles, chaque cycle comprenant 30 secondes à 95 °C et 1 minute à 60 °C. Pour le contrôle de qualité du génotypage, des contrôles

négatifs et positifs ont été inclus dans tous les SNP et les échantillons ont été analysés en duplicata. Les amorces 5'CTGCATCTGCTCTCTGCATC3' et 5'CTCGAACCAGCTCTTGAGGC 3' utilisées pour séquencer nos contrôles positifs pour ϵ_4 , ϵ_3 , ϵ_2 , $\epsilon_4 : \epsilon_2$, $\epsilon_4 : \epsilon_3$, $\epsilon_3 : \epsilon_2$ ont été synthétisées par la compagnie Integrated DNA Technologies et analysées par la Plateforme de Séquençage et Génomique des Génomiques du Centre de Recherche du CHU de Québec (CHUL). Les participants ont été classés en deux groupes génétiques sur la base de la présence d'au moins un allèle *APOE4* : porteur *APOE4* (pour les porteurs homozygotes et hétérozygotes de *l'APOE4*) ou non-porteur *APOE4*).

2.4.4 Évaluation des fonctions cognitives

Les fonctions cognitives ont été évaluées avec une batterie de tests cognitifs spécifiquement conçue pour détecter un changement dans la fonction cognitive entre les jeunes et les personnes âgées. Au début de l'étude, la batterie de tests cognitifs a été administrée par l'équipe de la Dre Dominique Lorrain qui est neuropsychologue à l'Université de Sherbrooke. Les fonctions cognitives dans six domaines cognitifs, soit la mémoire épisodique, la mémoire de travail, les fonctions exécutives, l'attention sélective, la vitesse de traitement de l'information et les fonctions visuo-spatiales ont été évaluées avec des tests standardisés. Les différents domaines cognitifs ont été évalués par les tests décrits dans les sections ci-dessous.

- i) Mémoire épisodique : les tâches de rappel indicé immédiat et de rappel libre différé de l'épreuve de mémoire de Buschke (Buschke, 1984), et le sous test « histoire » en rappel immédiat et en rappel différé du test RBMT (Rivermead Behavioural Memory Test) (Wilson et al., 1989),
- ii) Mémoire de travail : test de Brown-Peterson avec interférence (Peterson & Peterson, 1959),
- iii) Fonctions exécutives : Trail Making Test B (Reitan, 1958) et tâches de fluences verbales sémantique et formelle (John G. Borkowski, 1967),
- iv) Attention sélective : tâche de recherche visuelle et tâche de discrimination de lettres (Greenwood et al., 2000),
- v) Vitesse de traitement de l'information : Trail Making Test A (Reitan, 1958),

vi) Fonctions visuo-spatiales : test de jugement d'orientation de ligne (Benton et al., 1978).

2.4.4.1 Mémoire épisodique

L'épreuve de mémoire Buschke

Le test de mémoire de Buschke est un test de mémoire épisodique permettant d'évaluer les processus mnésiques d'encodage, de stockage et de récupération (Buschke, 1984). L'évaluateur présentait successivement aux participants 48 mots répartis en 12 catégories de 4 mots chacune. Le test s'était déroulé en 2 parties : i) la première partie était la phase d'encodage et de rappel indicé immédiat. Une fiche sur laquelle étaient inscrits 4 mots de catégories différentes était présentée aux participants, qui avaient reçu l'instruction de mémoriser les mots. Pour l'encodage, l'évaluateur fournissait ensuite des informations sémantiques aux participants (ex : sur cette carte, quel est le nom du poisson?) et leur demandait de désigner et de lire à voix haute le mot correspondant (ex de réponse : hareng). La fiche était ensuite retirée et l'évaluateur présentait les mêmes indices et demandait aux participants de se souvenir des mots correspondants. Les participants disposaient de 3 essais pour réussir le rappel indicé immédiat en absence de support visuel. Une tâche distrayante était ensuite confiée aux participants avant la deuxième partie du test. La tâche distrayante était de faire des comptes à rebours pendant une durée de 20 secondes ; ii) La deuxième partie était le rappel libre différé. L'évaluateur demandait aux participants de se souvenir de chacun des 4 mots appartenant à chacune des 12 catégories, en 30 secondes. Pour ce test, deux scores avaient été déterminés. Il s'agit du nombre de mots que le participant était capable de se rappeler immédiatement après l'encodage, et le nombre de mots que le participant était capable de se rappeler après la tâche distrayante.

Le sous-test histoire du Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT)

Le sous-test histoire du RBMT est un test permettant de détecter les problèmes quotidiens de mémoire et pour surveiller les changements au fil du temps. Dans le sous test histoire du RBMT, les participants étaient amenés à mémoriser et à restituer immédiatement et après 15 min, une histoire lue à haute voix par l'évaluateur, contenant 21 idées (Wilson et

al., 1989). Un point était attribué au participant pour chaque idée rappelée en utilisant le même mot que dans l'histoire ou un synonyme proche. Un demi-point était attribué lorsque le participant rappelait partiellement l'idée ou utilisait un synonyme approximatif. Pour ce test, deux scores avaient été déterminés. Il s'agit du nombre de points attribués par l'évaluateur pour le nombre d'idées correctement rappelées par le participant immédiatement après la lecture de l'histoire, et du nombre de points attribués par l'évaluateur pour le nombre d'idées correctement rappelées par le participant 15 minutes après le rappel immédiat.

2.4.4.2 Mémoire de travail

Test de Brown-Peterson avec interférence

Le test de Brown-Peterson évalue les limites des capacités de la mémoire à court terme. Les participants devaient mémoriser un trigramme de 3 consonnes et restituer après une tâche d'interférence de 9, 18 ou 36 secondes. La tâche d'interférence consistait pour les participants, à compter à rebours en soustrayant 3 au nombre oralement présenté par l'évaluateur (Peterson & Peterson, 1959). Après la tâche d'interférence, il a été demandé aux participants de rappeler les 3 consonnes dans l'ordre en cliquant sur les boutons qui apparaissent à l'écran. Il y avait eu 60 essais au total, 20 dans chaque condition de distracteur. La durée du distracteur était aléatoire pour chaque essai. Le score généré par ce test était le nombre de trigramme de 3 consonnes dont le participant s'est rappelé dans le bon ordre.

2.4.4.3 Fonctions exécutives

Trail Making Test B

Le trail making test évalue la capacité d'une personne à déplacer le focus attentionnel d'une classe de stimuli à l'autre. Le trail making test se fait en deux parties. La partie B du test était utilisée pour mesurer la flexibilité mentale des participants. Elle consistait à relier alternativement de façon continue, un nombre à une lettre de manière croissante (1-A-2-B-3-C-4-D, etc.). Les traits étaient à relier le plus rapidement possible (Reitan, 1958). Pour cette tâche, un seul score avait été déterminé. Il s'agit du temps écoulé entre le premier nombre à relier et la dernière lettre reliée.

La fluence verbale

Le test de fluence verbale est un test utilisé pour évaluer les aptitudes langagières et la mémoire sémantique. Il consistait à générer le plus de mots possible en 120 secondes selon deux conditions :

- i) La fluence verbale formelle requérait que le participant énumère le plus de mots possible commençant par L, P et T. Les noms propres et les mots de la même famille (ex : Taille, tailler, tailleur) n'étaient pas acceptés. Trois scores étaient générés pour la tâche. Ces trois scores représentent le nombre de mots énumérés commençant par L, P et T. Un score global de fluence verbale formelle avait été déterminé en additionnant les trois scores.
- ii) La fluence verbale sémantique requérait que le participant énumère le plus de mots d'animaux, de vêtements et de fruits et légumes possible. Lorsque les noms de la femelle, des petits et du mâle étaient cités, un seul mot était compté si les trois noms appartenaient à la même famille de mots (ex : lion, lionne, lionceau). Trois scores étaient générés pour cette tâche. Ces trois scores représentent le nombre de mots d'animaux, de vêtements et de fruits et légumes énumérés. Un score global de fluence verbale sémantique avait été déterminé en additionnant les trois scores. (John G. Borkowski, 1967).

2.4.4.4 Attention sélective

Tâche de recherche visuelle

La tâche de recherche visuelle (RV) proposée par Greenwood mesure l'attention sélective. Dans cette tâche, les participants étaient invités à suivre une croix de fixation pendant 1 s, après quoi, un, deux ou trois points noirs apparaissaient dans des sites sélectionnés au hasard pendant 500 ms. Simultanément avec le décalage de points, la croix de fixation apparaissait avec un délai de 3 s. À la fin du délai, un seul point de test rouge apparaissait seul sur l'écran. Ce point rouge pouvait se trouver au même endroit que l'un des points cible (éloignement de 0) ou à un emplacement différent (éloignement de 2, 4 ou 8 points), augmentant le niveau de difficulté. Les participants avaient 2 s pour décider si le point de test correspondait à un des points cibles, en appuyant sur l'un des deux boutons de réponse (Greenwood et al., 2000). Il y avait 1 essai pour chaque combinaison (niveau d'éloignement du point, nombre de points apparus), pour un total 12

essai dont 3 pour chaque niveau de difficulté à savoir : i) éloignement de 0 (RV_0), ii) éloignement de 2 (RV_2), iii) éloignement de 4 (RV_4), iv) éloignement de 8 (RV_8). Plus le point rouge était éloigné des points noirs, plus la tâche était difficile. Pour chaque essai, un seul score avait été généré. Il s'agit du temps de réaction des participants, compilé uniquement pour les bonnes réponses. Les temps de réaction correspondent au temps écoulé entre l'apparition du point rouge et le moment où les participants appuient sur le bouton de la bonne réponse. Un seul score a été ensuite calculé pour chaque niveau de difficulté en additionnant les scores des 3 essais. Dans le but d'avoir le plus de variabilité, nous avons utilisé dans la présente étude transversale, uniquement les temps de réaction lors des essais réalisés alors que les niveaux de difficulté étaient les plus élevés, à savoir : lorsque les points d'éloignement sont de 4 (RV_4) et 8 (RV_8).

Tâche de discrimination de lettres

La tâche de discrimination de lettres (DL) est un test utilisé dans la présente étude pour évaluer l'attention sélective. Ce test consistait à suivre un point de fixation affiché pendant 500 ms, après quoi un repère d'emplacement centré indiqué par une flèche pointant vers la gauche, vers la droite ou dans les deux sens apparaissait. Les participants devaient faire une catégorisation rapide de la cible comme une consonne ou une voyelle en appuyant sur l'un des deux boutons de réponse, et ils avaient 200, 500 ou 1000 ms pour y répondre. L'intervalle entre les essais variait de 2200, 2500 ou 2800 ms (Greenwood et al., 2000). Il y avait 3 essais pour chaque combinaison (temps pour répondre, intervalle de temps entre les essais), pour un total de 27 essais, dont 9 pour chaque niveau de difficulté à savoir : i) congruent ($DL_{\text{congruent}}$) : la flèche pointait vers le même angle que celui où apparaissait la cible, ii) neutre (DL_{neutre}) : la flèche pointait dans les deux sens, iii) incongruent ($DL_{\text{incongruent}}$) : la flèche pointait vers l'angle opposé à l'angle où apparaissait la cible. La tâche était plus difficile lorsque la flèche était incongruente. Pour chaque essai, un seul score avait été déterminé. Il s'agit du temps de réaction des participants, compilé uniquement pour les bonnes réponses. Les temps de réaction correspondent au temps écoulé entre l'apparition de la cible et le moment où les participants appuient sur le bouton de la bonne réponse. Un seul score a été ensuite calculé pour chaque niveau de difficulté en additionnant les scores des 9 essais. Dans le

but d'avoir le plus de variabilité, nous avons utilisé dans la présente étude transversale, uniquement les temps de réaction lors des essais réalisés alors que les niveaux de difficulté étaient les plus élevés, c'est-à-dire lorsque la flèche était incongruente.

2.4.4.5 Vitesse de traitement de l'information

Trail making test A

La partie A du test était utilisée pour mesurer la vitesse à laquelle les processus cognitifs sont accomplis. La partie A du test consistait à relier au crayon de façon continue, des nombres par ordre croissant, les nombres étant disséminés aléatoirement de 1 à 25 sur une page. Les traits étaient à relier le plus rapidement possible (Reitan, 1958). Pour cette tâche, un seul score avait été déterminé. Il s'agit du temps écoulé entre le premier et le dernier nombre relié.

2.4.4.6 Fonctions visuo-spatiales

Test de jugement d'orientation

Le test de jugement d'orientation a été utilisé pour évaluer l'aptitude des participants à résoudre des tâches visuo-spatiales. L'évaluateur présentait au sujet 11 lignes dont l'angle d'orientation varie de 0 à 180°. Ensuite il lui présentait les mêmes lignes deux à deux, de manière aléatoire. Le sujet choisissait parmi les 11 lignes les 2 lignes qui correspondent aux deux segments stimulus qui lui étaient présentés (Benton et al., 1978). Il y avait eu 30 essais au total. Un seul score était généré par ce test, représentant le nombre d'essais réussi par le participant.

2.5 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel statistique SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

2.5.1 Vérification de la normalité des variables continues

La normalité de la distribution des variables continues a été vérifiée en utilisant une combinaison d'inspection visuelle de la droite de Henry, et d'évaluation en utilisant le skewness (< 1) et le kurtosis (< 3). Les scores cognitifs mesurant le temps, à savoir : Trail

Making Test A et B, tâches de recherche visuelle et tâches de discrimination de lettres, ont été transformés à l'aide d'une fonction logarithmique (log10) parce que leur distribution s'étirait de façon asymétrique vers la droite.

2.5.2 Standardisation des scores cognitifs

Les barèmes de cotation des tests cognitifs n'étant pas les mêmes, nous avons standardisé tous les scores cognitifs afin qu'ils soient comparables entre eux. Ainsi, nous avons d'abord multiplié par -1, les scores des tests cognitifs mesurant le temps afin qu'un score élevé indique une meilleure performance pour tous les tests. Tous les scores ont été ensuite normalisés afin de les mettre tous sur une même échelle. Le score Z correspondant à la distance entre le score individuel et la moyenne de la population exprimée en écart-type a été calculé dans le logiciel SAS à partir de la formule suivante :

$$\text{Z score} = \frac{\text{Score individuel} - \text{moyenne de la population}}{\text{écart-type de la population}}$$

2.5.3 Calcul des scores composites

Un seul score composite a été calculé pour chaque domaine cognitif (mémoire épisodique, mémoire de travail, fonctions exécutives, attention sélective, vitesse de traitement de l'information, fonctions visuo-spatiales), par regroupement des scores Z comme précédemment décrit (Stonehouse et al., 2013). Les scores Z ont été regroupés par domaine cognitif comme suit :

$$\text{Mémoire épisodique} = (Z_{\text{Buschke rappel immédiat}} + Z_{\text{Buschke rappel différé}} + Z_{\text{RBMT Histoire rappel immédiat}} + Z_{\text{RBMT Histoire rappel différé}}) / 4$$

$$\text{Mémoire de travail} = Z_{\text{Brown-Peterson avec interférence}}$$

$$\text{Fonctions exécutives} = (Z_{\text{fluence sémantique}} + Z_{\text{fluence formelle}} + Z_{\log 10 (- \text{Trail Making Test B})}) / 3$$

$$\text{Attention sélective} = (Z_{\log 10 (- \text{RV4})} + Z_{\log 10 (- \text{RV8})} + Z_{\log 10 (- \text{DLincongruent})}) / 3$$

$$\text{Vitesse de traitement de l'information} = Z_{\log 10 (- \text{Trail Making Test A})}$$

Fonctions visuo-spatiales = $Z_{\text{Jugement d'orientation de ligne}}$

Le regroupement des scores a été validé sur le plan conceptuel par la neuropsychologue Dominique Lorrain. Sur le plan statistique, ce regroupement était également valide, car les coefficients de corrélation entre les scores par domaine cognitif étaient significatifs et variaient entre 0,40 et 0,95 ; indiquant des corrélations modérées à fortes entre les scores regroupés par domaine cognitif (Ratner, 2009).

2.5.4 Vérification de l'association entre les variables explicatives et les variables à expliquer

L'utilisation d'une variable explicative continue sous la même forme ou sous forme catégorielle dans un modèle statistique, dépend de sa relation avec les variables à expliquer. Ainsi, nous avons vérifié si les variables explicatives utilisées dans nos analyses étaient linéairement associées aux variables à expliquer à savoir i) concentrations d'EPA et de DHA pour l'objectif 1 de l'étude ; et ii) scores de performances cognitives pour l'objectif 2. Nous avons donc utilisé la courbe de Løess pour vérifier la forme de l'association entre les variables explicatives et les variables à expliquer. Sur la base des relations non linéaires que nous avons observées entre l'âge et les concentrations d'EPA et de DHA et entre l'âge et les scores cognitifs tels que la mémoire épisodique, la mémoire de travail, les fonctions exécutives, la vitesse de traitement de l'information et les fonctions visuo-spatiales, nous avons catégorisé la variable âge en trois groupes ($\text{âge} \leq 40$ ans ; $40 < \text{âge} \leq 60$; $\text{âge} > 60$ ans). Ainsi, toutes les variables continues qui n'étaient pas linéairement associées aux concentrations d'EPA et de DHA et aux scores cognitifs ont été catégorisées.

2.5.5 Mesures des concentrations d'EPA et de DHA dans le plasma en fonction de l'âge, et de l'association entre les apports en EPA et en DHA et les concentrations de DHA et d'EPA dans le plasma

Afin de mesurer les concentrations d'EPA et de DHA dans les LT et les PL du plasma en fonction de l'âge et de vérifier si elles sont associées aux apports alimentaires en EPA et en DHA déclarés dans le FFQ, nous avons fait des modèles de régression linéaire multiple en utilisant les concentrations d'EPA et de DHA et les apports alimentaires en EPA et en DHA sous forme log-transformées continues, et l'âge en variable catégorielle

(âge ≤ 40 ans ; $40 < \text{âge} \leq 60$; âge > 60 ans). Afin de comparer les concentrations d'EPA et de DHA par groupe d'âge, deux à deux, nous avons effectué des tests post-hoc de Tukey. Pour évaluer l'association entre les apports alimentaires en EPA et en DHA et les concentrations plasmatiques en EPA et en DHA, nous avons effectué deux modèles de régression linéaire multiple à savoir i) modèle 1 : ajusté pour l'âge (âge ≤ 40 ans ; $40 < \text{âge} \leq 60$; âge > 60 ans) et le niveau de TG sanguin (variable log-transformée continue); ii) modèle 2 : ajusté pour l'IMC (variable catégorielle décrite comme normal : $18,5 < \text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$; Surpoids : $25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$; et obèse : $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (Grundy et al., 2005), génotype de l'*APOE4* (variable binaire) et les covariables du modèle 1.

2.5.6 Évaluation de l'association entre les concentrations d'EPA et de DHA dans les PL du plasma, et les fonctions cognitives

Pour évaluer si les concentrations d'EPA et de DHA dans les PL du plasma sont associées aux fonctions cognitives et ce, en fonction de l'âge des participants, nous avons fait deux modèles de régression linéaire multiple pour chacun des 6 domaines cognitifs évalués. Les covariables suivantes ont été contrôlées pour le modèle 1 : la concentration d'EPA ou de DHA dans les PL et les concentrations d'EPA et de DHA et dans les LT (variables log-transformées continues), le sexe (variable binaire), l'éducation (variable binaire : ≤ 12 ; > 12 années d'éducation), le génotype de l'*APOE4* (variable binaire : porteur et non-porteur d'*APOE4*, les niveaux de TG sanguins, de glucose, et de cholestérol LDL (variables log-transformées continues). Le modèle 2 est ajusté pour l'indice de masse corporelle (variable catégorielle décrite comme normal : $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$; Surpoids : $25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$; et obèse : $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (Grundy et al., 2005), la consommation d'alcool (variable catégorielle décrite comme : 0 verre, $0 < \text{verre} \leq 5$, > 5 verres par semaine) et la dépense énergétique pendant les activités physiques (variable log-transformée continue), en plus des covariables du modèle 1.

En raison de la multiplicité des tests de l'objectif 2, évaluant si les concentrations d'EPA et de DHA dans les PL du plasma sont associées aux fonctions cognitives en fonction de l'âge des participants, la correction de Bonferroni a été appliquée aux deux modèles, afin de contrôler l'erreur de type 1. Le seuil de significativité retenu pour l'ensemble des tests

de l'objectif 2 est alors de 0,008 (0,05/6) parce que nous avons évalué 6 domaines cognitifs.

3. Résultats

3.1 Participants sélectionnés

Dans l'ECR, 272 participants ont été évalués pour leur éligibilité. De ces participants, 243 ont été inclus dans l'ECR, mais seulement 224 participants ont rempli adéquatement le FFQ qui est l'outil ayant servi à évaluer les quantités d'EPA et de DHA consommées par jour par les participants (Figure 9). Tous les participants avaient un score au MOCA ≥ 18 et un score au DRS > 123 . Parmi les raisons ayant conduit les participants à être exclus de l'ECR, 14 participants étaient non éligibles puisqu'ils entraient dans les critères d'exclusion de l'ECR ; 5 participants ont refusé de participer pour des raisons non évoquées ; et 10 participants ont été exclus ou ont abandonné pour d'autres raisons à savoir : i) pour éviter un effet d'apprentissage, car, dans le cadre d'un autre projet de recherche le participant s'est déjà fait administrer la même batterie de tests cognitifs que celle utilisée dans la présente étude, ii) le participant n'était pas certain de pouvoir compléter le protocole de recherche de l'ECR, iii) le participant prévoit manquer de temps pour se déplacer vers notre Centre de recherche chaque mois, à cause de son travail, iv) le participant ressentait des malaises et n'était pas sûr de compléter le protocole de recherche de l'ECR.

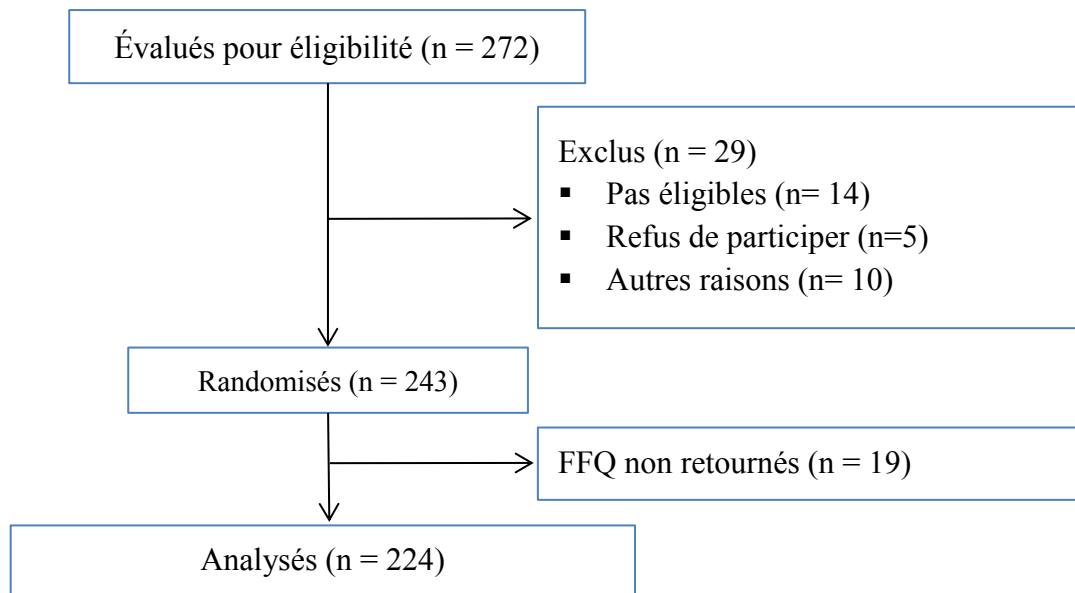


Figure 9 : Ordinogramme d'inclusion des participants

3.2 Caractéristiques des participants sélectionnées

Les 224 participants inclus dans la présente analyse étaient âgés entre 20 et 79 ans. Ils avaient un score au MOCA indiquant une fonction cognitive globale normale ou une atteinte cognitive légère (moyenne \pm écart-type : $26,5 \pm 2,5$; minimum : 18 ; maximum : 30) (Nasreddine et al., 2005), et un score au DRS indiquant une absence de démence (moyenne \pm écart-type : $140,7 \pm 2,8$; minimum : 132 ; maximum : 146). Environ 47 % des 224 participants avaient un score $18 \leq \text{MOCA} < 27$ indiquant une atteinte cognitive légère. Environ 82 % des participants avaient complété ≥ 12 années d'études (Tableau 1). Dans cette cohorte, 50 participants étaient porteurs homozygote ou hétérozygote du génotype de l'*APOE4*.

Les scores composites des 6 domaines cognitifs chez les participants de notre cohorte variaient en fonction de l'âge, mais ces associations n'étaient pas linéaires pour les domaines cognitifs suivants : mémoire épisodique, mémoire de travail, fonctions exécutives, fonctions visuo-spatiales et vitesse de traitement de l'information. Compte tenu des courbes de Loess pour ces domaines cognitifs (Annexe 1), les participants ont été catégorisés en 3 groupes d'âge à savoir : $\text{âge} \leq 40$ ans; $40 < \text{âge} \leq 60$; $\text{âge} > 60$ ans. Ainsi, les caractéristiques des données anthropométriques des trois groupes d'âge sont présentées au Tableau 1.

Dans cette cohorte, environ 32 % des participants étaient âgés de ≤ 40 ans, environ 29 % étaient âgés entre 41 et 60 ans, et environ 37 % étaient âgés de > 60 ans. Les caractéristiques des participants par classe d'âge n'étaient pas significativement différentes pour le sexe, la consommation d'alcool, le génotype de l'*APOE4* et le cholestérol HDL. L'IMC et le tour de taille étaient plus faibles chez les participants de ≤ 40 ans en comparaison aux participants de $40 < \text{âge} \leq 60$ et de > 60 ans. Le nombre d'années d'éducation était plus élevé chez les participants de ≤ 40 ans en comparaison aux participants de $40 < \text{âge} \leq 60$ et de > 60 ans. Le niveau de glucose était de ~ 5 % et 9 % plus élevé chez les participants du groupe d'âge $40 < \text{âge} \leq 60$ et > 60 ans respectivement, en comparaison aux participants du groupe d'âge ≤ 40 ans ; et de ~ 4 % plus élevé chez les participants du groupe d'âge > 60 ans, en comparaison à ceux du groupe d'âge $40 < \text{âge} \leq 60$. Le niveau de triglycérides était de ~ 35 % et 20 % plus

élevé chez les participants du groupe d'âge > 60 ans, en comparaison aux participants du groupe d'âge ≤ 40 ans et du groupe d'âge $40 < \text{âge} \leq 60$ respectivement. Les niveaux de cholestérol total et de cholestérol LDL et la valeur du ratio Total : cholestérol HDL étaient plus élevés respectivement de $\sim 15\%$, 23% et 12% chez les participants du groupe d'âge $40 < \text{âge} \leq 60$ et plus élevé de $\sim 21\%$, 30% et 17% chez les participants du groupe d'âge > 60 ans, en comparaison aux participants du groupe d'âge ≤ 40 ans (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques anthropométriques de la population, au début de l'étude (n = 224)

Caractéristiques	Cohorte totale	Âge ≤ 40	40 < âge ≤ 60	Âge > 60	P ¹
N	224	72	70	82	
Sexe (% Femme)	68,7	62,5 ^a	71,4 ^a	71,9 ^a	0,3802
Âge (année)	49,5 ± 16,4	29,3 ± 6,0 ^a	50,6 ± 6,3 ^b	66,4 ± 4,4 ^c	< 0,0001
IMC (kg/m ²)	26,2 ± 4,8	24,3 ± 4,4 ^a	27,1 ± 4,9 ^b	27,0 ± 4,7 ^b	0,0001
Statut pondéral (%)					0,0060
Normal : IMC < 25 kg/m ²	45,09	62,50 ^a	38,57 ^b	35,37 ^b	
Surpoids 25 ≤ IMC < 30 kg/m ²	37,05	26,39	44,29	40,24	
Obèse : IMC ≥ 30 kg/m ²	17,86	11,11	17,14	24,39	
Tour de taille (cm)					
Homme	97,5 ± 12,3	90,3 ± 8,6 ^a	100,6 ± 13,5 ^b	103,3 ± 10,9 ^b	0,0001
Femme	90,3 ± 13,0	85,1 ± 11,9 ^a	90,7 ± 13,3 ^b	93,9 ± 12,5 ^b	0,0017
Éducation (année)	15,6 ± 3,2	17,2 ± 2,7 ^a	15,3 ± 2,6 ^b	14,4 ± 3,3 ^b	< 0,0001
Éducation (%)					< 0,0001
≤ 12 années	17,9	4,2 ^a	12,9 ^a	34,1 ^b	
> 12 années	82,1	95,8	87,1	65,8	
Consommation d'alcool (%) (n=186)					0,1509
> 0 verre / semaine	15,7	24,1 ^a	20,7 ^a	55,2 ^a	
0 < verre / semaine ≤ 5	42,7	30,4 ^a	38,0 ^a	31,6 ^a	
< 5 verres / semaine	41,6	36,4 ^a	28,6 ^a	35,1 ^a	
Génotype d'APOE (% de porteur et n)					
(n=223)					
<i>APOE4</i> homozygotes et hétérozygotes	22,4 (50)	22,2 (16) ^a	21,4 (15) ^a	23,5 (19) ^a	0,9554
<i>APOE4</i> / <i>APOE4</i>	0,9 (2)	0,0 (0)	0,0 (0)	2,5 (2)	
<i>APOE4</i> / <i>APOE3</i>	20,2 (45)	22,2 (16)	18,6 (13)	19,8 (16)	
<i>APOE4</i> / <i>APOE2</i>	1,3 (3)	0,0 (0)	2,9 (2)	1,2 (1)	
<i>APOE3</i> / <i>APOE3</i>	67,3 (150)	68,1 (49)	67,1 (47)	66,7 (54)	
<i>APOE3</i> / <i>APOE2</i>	9,9 (22)	8,3 (6)	11,4 (8)	9,9 (8)	
<i>APOE2</i> / <i>APOE2</i>	0,4 (1)	1,4 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	
Glucose (mmol/L)	4,5 ± 0,6	4,3 ± 0,4 ^a	4,5 ± 0,6 ^b	4,7 ± 0,6 ^c	< 0,0001
Triglycérides (mmol/L)	1,14 ± 0,63	0,98 ± 0,57 ^a	1,10 ± 0,60 ^a	1,32 ± 0,67 ^b	0,0004
Cholestérol total (mmol/L)	4,94 ± 1,05	4,39 ± 0,85 ^a	5,06 ± 0,85 ^b	5,32 ± 1,16 ^b	< 0,0001
Cholestérol HDL (mmol/L)	1,56 ± 0,42	1,52 ± 0,39 ^a	1,56 ± 0,43 ^a	1,59 ± 0,44 ^a	0,5739
Cholestérol LDL (mmol/L)	2,87 ± 0,92	2,43 ± 0,76 ^a	2,98 ± 0,79 ^b	3,15 ± 1,02 ^b	< 0,0001
Total : Cholestérol HDL	3,37 ± 1,09	3,07 ± 0,95 ^a	3,43 ± 1,03 ^b	3,58 ± 1,20 ^b	0,0072

Les valeurs p des moyennes ± écart type (ÉT), étaient dérivées du test d'ANOVA ; Les valeurs p pour les pourcentages étaient dérivées du test de Khi 2 ou du test exact de Fisher.

3.3 Profil en EPA et en DHA dans le plasma des participants

3.3.1 Dans les lipides totaux

La figure 11 présente les concentrations d'EPA et de DHA dans les LT du plasma des participants, dans la cohorte totale et par groupe d'âge. Dans la cohorte totale, les concentrations de DHA (54,1 mg / l ÉT 22,0) était ~ 95 % ($p < 0,0001$) plus élevées que la concentration d'EPA (27,7 mg / l ÉT 14,6). Les participants du groupe âge > 60 ans avaient ~ 19 % ($p = 0,049$ et $0,037$ respectivement) plus d'EPA (32,1 mg / l ÉT 15,7) et de DHA (58,5 mg / l ÉT 21,8) dans les LT du plasma, en comparaison aux participants du groupe $40 < \text{âge} \leq 60$ (EPA : 26,9 mg / l ÉT 12,7 et DHA : 49,6 mg / l ÉT 14,6). Les participants âgés de > 60 ans avaient ~ 37 % ($p = 0,0002$) plus d'EPA (32,1 mg / l ÉT 15,7) dans les LT du plasma, en comparaison aux participants du groupe âge ≤ 40 ans (23,4 mg / l ÉT 14,0), mais les concentrations de DHA (58,5 mg / l ÉT 21,8 et 53,7 mg / l ÉT 27,0 respectivement) dans les deux groupes d'âge étaient statistiquement similaires (Figure 10).

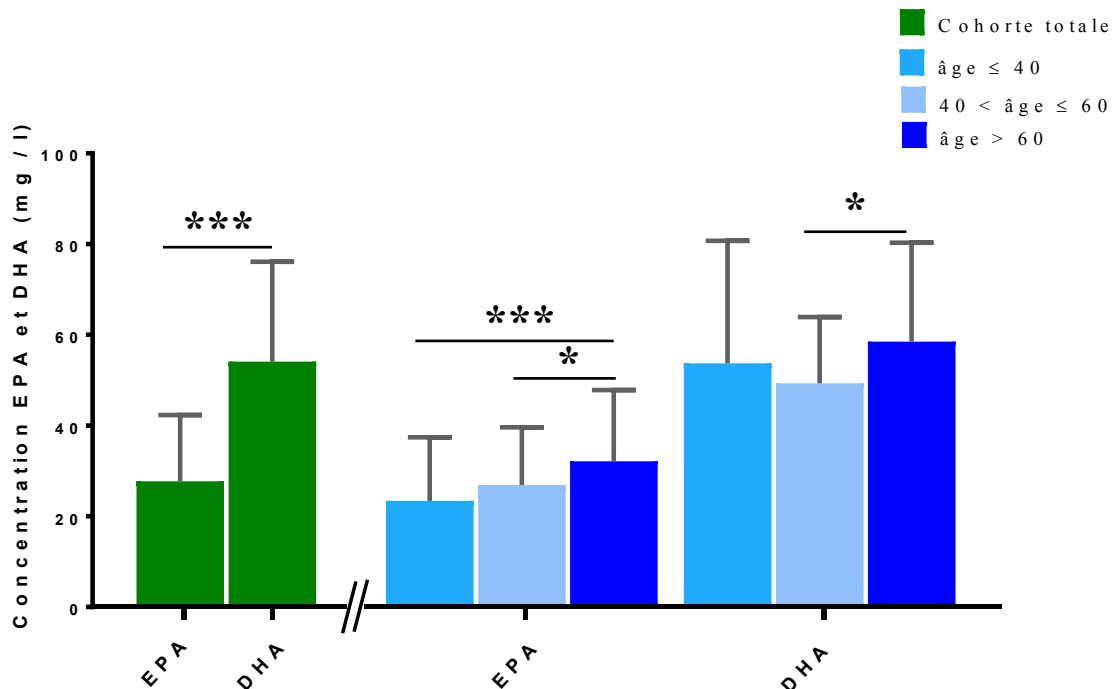


Figure 10 : Concentrations d'EPA et de DHA dans les lipides totaux du plasma des participants. Moyenne ± écart-type (ÉT) dans la cohorte totale et par groupe d'âge. La significativité des tests post-hoc de Tukey est représentée par : * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$

3.3.2 Dans les phospholipides

La figure 11 présente les concentrations d'EPA et de DHA dans les PL du plasma des participants, dans la cohorte totale et par groupe d'âge. Les concentrations de DHA (95,1 mg / l ÉT 41,8) étaient ~ 219 % ($p < 0,0001$) plus élevées que les concentrations d'EPA (29,8 mg / l ÉT 15,9) dans la cohorte totale. Les participants du groupe âge > 60 ans avaient ~ 18 % ($p = 0,012$ et $0,003$ respectivement) plus d'EPA (33,4 mg / l ÉT 15,1) et de DHA (102,1 mg / l ÉT 39,0) dans les PL du plasma, en comparaison aux participants du groupe $40 < \text{âge} \leq 60$ (EPA : 28,6 mg / l ÉT 16,0 et DHA : 86,1 mg / l ÉT 39,1). Les participants âgés de > 60 ans avaient ~ 25 % ($p = 0,0007$) plus d'EPA (33,4 mg / l ÉT 15,1) dans les PL du plasma, en comparaison aux participants du groupe âge ≤ 40 ans (26,7 mg / l ÉT 16,1), mais les concentrations de DHA (102,1 mg / l ÉT 39,0 et 95,9 mg / l ÉT 45,6 respectivement) dans les deux groupes d'âge n'étaient pas statistiquement différents (Figure 11).

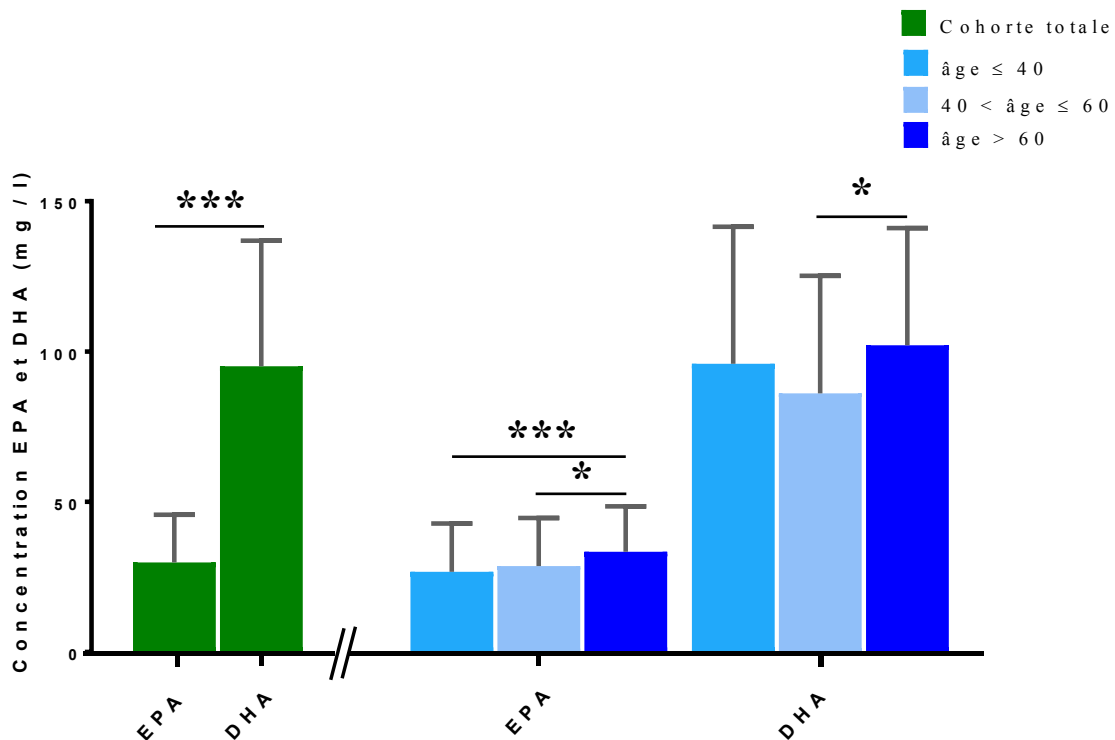


Figure 11 : Concentrations d'EPA et de DHA dans les phospholipides du plasma des participants. Moyenne ± ÉT dans la cohorte totale et par groupe d'âge. La significativité des tests post-hoc de Tukey est représentée par * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$

3.4 Apports alimentaires en EPA et en DHA des participants

La figure 12 présente les apports alimentaires en EPA et en DHA des participants, dans la cohorte totale et par groupe d'âge. Les apports alimentaires en EPA + DHA des participants de cette étude, était de $\sim 0,27 \pm 0,27$ g / j. Les participants consommaient ~ 78 % plus de DHA que d'EPA dans la cohorte totale. Les apports alimentaires en EPA et en DHA des participants n'étaient pas différents d'un groupe d'âge à l'autre (Figure 12).

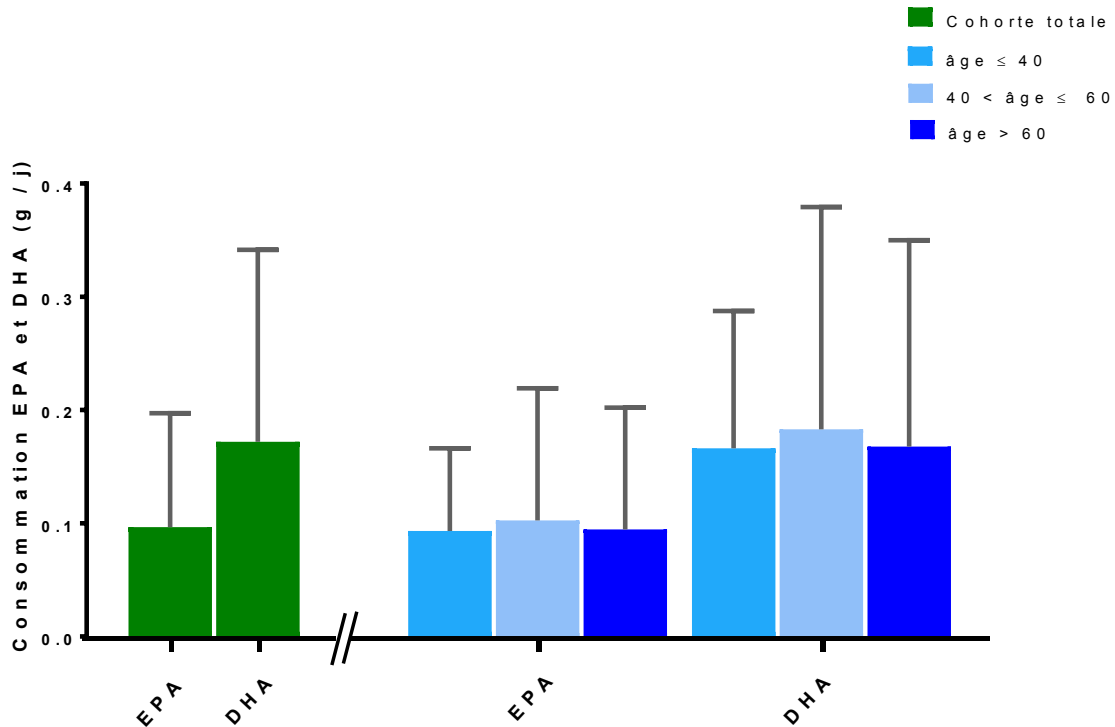


Figure 12 : Apports alimentaires en EPA et en DHA des participants évalués à l'aide du FFQ. Moyenne \pm SE dans la cohorte totale et par groupe d'âge.

3.5 Associations entre les apports alimentaires en EPA et en DHA et les concentrations d'EPA et de DHA dans les LT et les PL du plasma des participants

Dans cette section, nous avons utilisé les données de 186 participants puisque 38 participants avaient des données manquantes concernant leurs apports en EPA et en DHA tels qu'évalués à l'aide du FFQ. Étant donné qu'il y avait une interaction entre l'âge et l'apport alimentaire en EPA sur la concentration d'EPA dans les PL des participants ($p = 0,0311$), nous avons stratifié toutes les analyses statistiques ultérieures par groupe d'âge.

Le tableau 2 présente les associations entre l'apport alimentaire en EPA, et les concentrations d'EPA dans les LT et dans les PL du plasma des participants, ajustées pour : i) modèle 1 : âge et niveau de triglycérides sanguin ; ii) modèle 2 : âge, niveau de triglycérides sanguin, IMC, génotype de l'*APOE4*. Dans les modèles 1 et 2, l'apport alimentaire en EPA était positivement associé à la concentration d'EPA dans les LT ($\beta = 0,09$; $p = 0,0128$) et dans les PL ($\beta = 0,09$; $p = 0,0136$) du plasma des participants, dans la cohorte totale (tableau 2). Après stratification par groupe d'âge, les associations entre l'apport alimentaire en EPA et les concentrations d'EPA dans les LT et les PL étaient seulement significatives chez les participants du groupe d'âge > 60 ans (tableau 2).

Le tableau 3 présente les associations entre l'apport alimentaire en DHA, et les concentrations de DHA dans les LT et dans les PL du plasma des participants, ajustées pour les mêmes covariables décrites pour l'EPA. Dans les modèles 1 et 2, l'apport alimentaire en DHA de la cohorte totale était positivement associé à la concentration de DHA dans les LT ($\beta = 0,14$; $p = 0,0002$) et dans les PL ($\beta = 0,10$; $p = 0,0088$) du plasma des participants (tableau 3). Après stratification par groupe d'âge, les associations entre l'apport alimentaire en DHA et les concentrations de DHA dans les LT et les PL étaient significatives seulement chez les participants du groupe d'âge ≤ 40 ans. Dans le groupe de participants ≤ 40 ans, l'apport alimentaire en DHA était positivement associé à la concentration de DHA dans les LT du plasma des participants pour le modèle 1 ($\beta = 0,23$; $p = 0,0015$) et le modèle 2 ($\beta = 0,24$; $p = 0,0014$), mais pas dans les PL. Chez les participants du groupe $40 < \text{âge} \leq 60$, l'apport alimentaire en DHA était positivement associé à la concentration de DHA dans les PL du plasma des participants pour le modèle 1 ($\beta = 0,13$; $p = 0,0487$), mais cette association n'était plus significative lors des ajustements du modèle 2 ($\beta = 0,10$; $p = 0,1442$) (tableau 3).

Tableau 2 : Associations entre l'apport alimentaire en EPA et les concentrations d'EPA dans les lipides totaux et dans les phospholipides du plasma

Apport alimentaire en EPA (g / jour)								
	Cohorte totale (n=186)		Âge ≤ 40 (n = 59)		40 < âge ≤ 60 (n = 58)		Âge > 60 (n = 69)	
	β (95% IC)	P ¹	β (95% IC)	p	β (95% IC)	p	β (95% IC)	p
Modèle 1								
EPA-LT (mg / L)	0,09 (0,02 ; 0,16)	0,0103	0,06 (-0,07 ; 0,19)	0,3290	0,04 (-0,08 ; 0,17)	0,4973	0,16 (0,04 ; 0,28)	0,0105*
EPA -PL (mg / L)	0,09 (0,02 ; 0,16)	0,0114	-0,04 (-0,16 ; 0,09)	0,5819	0,09 (-0,04 ; 0,22)	0,1787	0,18 (0,09 ; 0,28)	0,0003*
Modèle 2								
EPA -LT (mg / L)	0,09 (0,02 ; 0,16)	0,0128	0,08 (-0,05 ; 0,21)	0,2277	0,06 (-0,07 ; 0,20)	0,3514	0,16 (0,04 ; 0,29)	0,0106*
EPA -PL (mg / L)	0,09 (0,02 ; 0,15)	0,0136	-0,04 (-0,17 ; 0,09)	0,5278	0,08 (-0,06 ; 0,22)	0,2803	0,18 (0,09 ; 0,28)	0,0003

¹Les valeurs p étaient dérivées de régression linéaire multiple en utilisant les valeurs log-transformées d'EPA et de DHA ; modèle 1 ajusté pour l'âge (variable catégorielle) et les triglycérides (variable log-transformée continue) ; modèle 2 ajusté pour l'IMC (variable catégorielle) et génotype de l'*APOE4* (variable binaire) + les covariables du modèle 1.

Tableau 3 : Associations entre l'apport alimentaire en DHA et les concentrations de DHA dans les lipides totaux et dans les phospholipides du plasma

Apport alimentaire en DHA (g / jour)								
	Cohorte totale (n= 186)		Âge ≤ 40 (n = 59)		40 < âge ≤ 60 (n = 58)		Âge > 60 (n = 69)	
	β (95% IC)	P ¹	β (95% IC)	p	β (95% IC)	P	β (95% IC)	p
Modèle 1								
DHA-LT (mg / L)	0,13 (0,06 ; 0,20)	0,0005	0,23 (0,09 ; 0,37)	0,0015	0,08 (-0,01 ; 0,16)	0,0838	0,09 (-0,05 ; 0,23)	0,1956
DHA-PL (mg / L)	0,09 (0,02 ; 0,16)	0,0118	0,07 (-0,08 ; 0,21)	0,3611	0,13 (0,01 ; 0,25)	0,0487	0,08 (-0,03 ; 0,20)	0,1363
Modèle 2								
DHA-LT (mg / L)	0,14 (0,06 ; 0,21)	0,0002	0,24 (0,10 ; 0,37)	0,0014	0,06 (-0,01 ; 0,16)	0,1794	0,10 (-0,05 ; 0,24)	0,1810
DHA-PL (mg / L)	0,10 (0,02 ; 0,17)	0,0088	0,05 (-0,09 ; 0,19)	0,4827	0,10 (-0,04 ; 0,24)	0,1442	0,08 (-0,03 ; 0,20)	0,1485

¹Les valeurs p étaient dérivées de régression linéaire multiple en utilisant les valeurs log-transformées d'EPA et de DHA ; modèle 1 ajusté pour l'âge (variable catégorielle) et les triglycérides (variable log-transformée continue) ; modèle 2 ajusté pour l'IMC (variable catégorielle) et génotype de l'*APOE4* (variable binaire) + les covariables du modèle 1.

3.6 Association entre la concentration d'EPA dans les phospholipides du plasma et les fonctions cognitives

Le tableau 4 montre l'association entre la concentration d'EPA dans les PL et les fonctions cognitives dans la cohorte totale et par groupe d'âge. Le modèle 1 est ajusté pour tenir compte des covariables telles que : le niveau de DHA dans les PL, les niveaux de DHA et d'EPA dans les LT, le sexe, l'éducation, le génotype de l'*APOE4* et les niveaux de glucose, de triglycérides et de cholestérol LDL. Le modèle 2 est ajusté pour l'IMC, la consommation d'alcool et la dépense énergétique pendant les activités physiques, en plus des covariables du modèle 1.

Dans les deux modèles, la concentration d'EPA dans les PL n'était pas associée aux fonctions cognitives (Tableau 4).

3.7 Association entre la concentration de DHA dans les phospholipides du plasma et les fonctions cognitives

Le tableau 5 montre l'association entre la concentration de DHA dans les PL et les fonctions cognitives dans la cohorte totale et par groupe d'âge. Les deux modèles sont ajustés sur les mêmes covariables que précédemment pour l'EPA.

Dans le modèle 1, la concentration de DHA dans les PL est associée à de meilleurs scores composites de la mémoire de travail ($\beta = 1,91$; $p = 0,0079$) et est demeurée significative après les ajustements du modèle 2 ($\beta = 1,86$; $p = 0,028$) selon un seuil $\alpha < 0,05$. Cependant, après la correction de Bonferroni, le seuil α devait être $< 0,008$, et ainsi notre association devenait non significative. Après stratification par groupe d'âge, il n'y avait aucune association entre la concentration de DHA dans les PL et les fonctions cognitives dans les trois groupes d'âge (Tableau 5). Nous n'avons observé aucune interaction entre le génotype de l'*APOE4* et la concentration de DHA dans les PL sur les fonctions cognitives.

Tableau 4 : Associations entre la concentration d'EPA dans les phospholipides du plasma et les fonctions cognitives

	Cohorte totale			≤ 40 ans			40 < ans ≤ 60			> 60 ans		
	n	B	P	n	B	P	N	β	p	n	β	p
Modèle 1 ^a												
Mémoire épisodique	219	-0,33 (-1,38 ; 0,72)	0,539	70	0,39 (-1,22 ; 1,99)	0,632	69	-0,61 (-2,83 ; 1,60)	0,581	80	-0,39 (-2,41 ; 1,36)	0,659
Mémoire de travail	222	-0,55 (-1,88 ; 0,78)	0,414	72	-0,01 (-2,07 ; 2,04)	0,991	70	-1,35 (-3,95 ; 1,25)	0,303	80	0,32 (-2,06 ; 2,71)	0,788
Fonctions exécutives	222	-0,23 (-1,20 ; 0,73)	0,633	72	1,00 (-0,81 ; 2,82)	0,3880	70	-0,39 (-2,25 ; 1,46)	0,673	80	-0,85 (-2,53 ; 0,82)	0,313
Attention sélective	213	0,43 (-0,71 ; 1,57)	0,4558	70	1,04 (-0,77 ; 2,86)	0,3401	68	-1,32 (-3,47 ; 0,82)	0,222	75	1,15 (-1,11 ; -3,40)	0,313
Fonction visuo-spatiale	217	-0,53 (-1,84 ; 0,78)	0,429	71	-0,63 (-2,62 ; 1,35)	0,525	68	0,89 (-1,44 ; 3,22)	0,446	78	-0,68 (-3,20 ; 1,84)	0,591
Vitesse de traitement de l'information	224	0,14 (-1,05 ; 1,34)	0,812	72	0,57 (-1,68 ; 2,82)	0,614	70	-0,66 (-2,78 ; 1,47)	0,540	79	0,05 (-2,18 ; 2,28)	0,965
Modèle 2 ^b												
Mémoire épisodique	202	-0,23 (-1,35 ; 1,49)	0,740	51	0,72 (-1,05 ; 2,50)	0,416	39	0,90 (-2,07 ; 3,88)	0,536	53	0,17 (-2,80 ; 3,13)	0,910
Mémoire de travail	146	-0,56 (-2,05 ; 0,94)	0,433	53	-0,43 (-2,58 ; 1,72)	0,690	40	0,78 (-2,82 ; 4,38)	0,658	53	0,08 (-3,73 ; 3,90)	0,965
Fonctions exécutives	146	-0,14 (-1,33 ; 1,06)	0,822	53	0,86 (-1,15 ; 2,87)	0,394	40	-0,27 (-3,36 ; 2,82)	0,858	53	-1,04 (-3,54 ; 1,51)	0,413
Attention sélective	139	0,22 (-1,18 ; 1,62)	0,757	52	0,73 (-1,47 ; 2,92)	0,506	38	-1,20 (-4,90 ; 2,51)	0,510	49	-0,10 (-3,59 ; -3,78)	0,958
Fonction visuo-spatiale	144	-0,42 (-1,94 ; 1,11)	0,591	53	-1,02 (-3,18 ; 1,14)	0,344	39	0,67 (-2,89 ; 4,22)	0,702	52	-0,38 (-4,18 ; 3,43)	0,841
Vitesse de traitement de l'information	204	0,23 (-1,20 ; 1,67)	0,751	53	0,68 (-1,90 ; 3,26)	0,598	40	0,44 (-3,65 ; 4,53)	0,826	52	-1,02 (-4,26 ; 2,23)	0,528

^a Le modèle 1 était ajusté pour la concentration de DHA dans les PL et les concentrations d'EPA et de DHA dans les LT (variables log-transformées continue), le sexe (variable binaire), l'éducation (variable binaire), le génotype de l'APOE4 (variable binaire), les niveaux de glucose, de triglycérides et de cholestérol LDL (variables log-transformées continues).

^b Le modèle 2 était ajusté pour l'indice de masse corporelle (variable catégorielle), la fréquence de consommation d'alcool (variable catégorielle), la dépense énergétique pendant les activités physiques (variable log-transformée continue) en plus des covariables incluses dans le modèle 1.

Tableau 5 : Associations entre la concentration de DHA dans les phospholipides du plasma et les fonctions cognitives

	Cohorte totale			≤ 40 ans			40 < ans ≤ 60			> 60 ans		
	n	B	p	n	β	P	n	B	p	n	β	p
Modèle 1 ^a												
Mémoire épisodique	219	0,68 (-0,40 ; 1,76)	0,217	70	0,26 (-1,59 ; 2,12)	0,778	69	0,06 (-1,93 ; 2,04)	0,955	80	1,70 (-0,14 ; 3,54)	0,070
Mémoire de travail	222	1,91 (0,51 ; 3,31)	0,008	72	0,78 (-1,56 ; 3,12)	0,507	70	2,01 (-0,61 ; 4,63)	0,130	80	2,10 (-0,42 ; 4,62)	0,100
Fonctions exécutives	222	0,54 (-0,48 ; 1,56)	0,296	72	-0,94 (-3,01 ; 1,12)	0,364	70	0,16 (-1,71 ; 2,03)	0,834	80	1,71 (-0,05 ; 3,47)	0,057
Attention sélective	213	-0,30 (-1,51 ; 0,92)	0,630	70	-0,55 (-2,62 ; 1,53)	0,599	68	0,46 (-1,72 ; 2,64)	0,674	75	-1,00 (-3,39 ; 1,39)	0,407
Fonction visuo-spatiale	217	0,33 (-1,06 ; 1,72)	0,640	71	-0,13 (-2,38 ; 2,13)	0,910	68	-1,77 (-4,18 ; 0,63)	0,145	78	1,48 (-1,13 ; 4,08)	0,262
Vitesse de traitement de l'information	221	-0,04 (-1,30 ; 1,23)	0,954	72	0,25 (-2,32 ; 2,82)	0,845	70	0,50 (-1,64 ; 2,64)	0,641	79	-0,35 (-2,71 ; 2,00)	0,765
Modèle 2 ^b												
Mémoire épisodique	143	0,07 (-1,35 ; 1,49)	0,921	51	-0,61 (-2,77 ; 1,55)	0,570	39	-1,75 (-4,14 ; 0,65)	0,144	53	0,82 (-2,16 ; 3,80)	0,580
Mémoire de travail	146	1,86 (0,20 ; 3,51)	0,028	53	0,80 (-1,76 ; 3,36)	0,531	40	0,88 (-2,49 ; 4,26)	0,594	53	2,29 (-1,54 ; 6,13)	0,233
Fonctions exécutives	146	0,31 (-1,01 ; 1,63)	0,646	53	-1,17 (-3,57 ; 1,22)	0,327	40	0,21 (2,68 ; 3,11)	0,880	53	1,88 (-0,68 ; 4,43)	0,146
Attention sélective	139	-0,17 (-1,76 ; 1,42)	0,833	52	-0,04 (-2,68 ; 2,61)	0,978	38	0,27 (-3,25 ; 3,80)	0,873	49	-0,61 (-4,37 ; 3,14)	0,741
Fonction visuo-spatiale	144	0,01 (-1,68 ; 1,68)	0,997	53	0,29 (-2,23 ; 2,87)	0,818	39	-1,74 (-5,07 ; 1,60)	0,292	52	1,56 (-2,24 ; 5,36)	0,411
Vitesse de traitement de l'information	145	-0,36 (-1,95 ; 1,23)	0,654	53	-0,88 (-3,95 ; 2,20)	0,568	40	-0,13 (-3,97 ; 3,70)	0,944	52	0,39 (-2,86 ; 3,63)	0,811

^a Le modèle 1 était ajusté pour la concentration de DHA dans les PL et les concentrations d'EPA et de DHA dans les LT (variables log-transformées continue), le sexe (variable binaire), l'éducation (variable binaire), le génotype de l'APOE4 (variable binaire), les niveaux de glucose, de triglycérides et de cholestérol LDL (variables log-transformées continues).

^b Le modèle 2 était ajusté pour l'indice de masse corporelle (variable catégorielle), la fréquence de consommation d'alcool (variable catégorielle), la dépense énergétique pendant les activités physiques (variable log-transformée continue) en plus des covariables inclus dans le modèle 1.

4. Discussion et Conclusions

4.1 Rappel des objectifs

Ce projet de maîtrise avait pour objectifs i) de mesurer les concentrations d'EPA et de DHA dans le plasma en fonction de l'âge et vérifier si elles sont associées aux apports alimentaires en EPA et en DHA déclarés dans le FFQ; et ii) d'évaluer si les concentrations d'EPA et de DHA dans les phospholipides du plasma sont associées aux fonctions cognitives et ce, en fonction de l'âge des participants.

4.2 Concentrations d'EPA et de DHA dans les lipides totaux et les phospholipides du plasma, dans la cohorte totale et par classe d'âge

Les concentrations de DHA dans les LT et dans les PL de nos participants étaient plus élevées que celles en EPA, respectivement dans les LT et les PL. Cependant, il est difficile de comparer les profils en EPA et en DHA de nos participants à ceux observés dans d'autres études, car dans la plupart des études, les niveaux d'EPA et de DHA sont exprimés en pourcentage par rapport aux AG totaux, ou en indice d'oméga-3 (Chevalier et al., 2019). Néanmoins, la concentration de DHA dans les PL de l'ensemble de nos participants âgés entre 20 et 79 ans était de 95,1 (ÉT 41,7) mg / L, équivalent à 277,6 (ÉT 121,7) $\mu\text{mol} / \text{L}$; comparable à celle dans l'étude de Welch et al. (2006) dans une population européenne âgée entre 39 et 79 ans. Dans cette étude, la concentration de DHA dans les PL était de 248,8 (ÉT 107,0) $\mu\text{mol} / \text{L}$ chez les hommes et 279,9 (ÉT 116,6) $\mu\text{mol} / \text{L}$ chez les femmes. La concentration en EPA dans les PL de nos participants était 34 % et 38 % plus élevée que chez les hommes et femmes respectivement de cette étude (Welch et al., 2006). Toutefois, rappelons que les fumeurs étaient exclus de notre étude, puisque la consommation de tabac est négativement associée aux niveaux sanguins d'AGPI n-3 (Block et al., 2008). Puisque dans l'étude de Welch et al. (2006), ~ 11 % des participants étaient des fumeurs, cela pourrait expliquer le fait que les participants aient moins d'EPA dans les PL, en comparaison aux participants de notre étude.

Il convient de rappeler que notre hypothèse de recherche était que « l'âge modifie les concentrations d'EPA et de DHA sanguins et modifie l'association entre les apports alimentaires en EPA et en DHA, et les concentrations d'EPA et de DHA dans le plasma, ce

qui influence la relation qu'il y a avec les performances cognitives ». Le rationnel scientifique qui nous a permis de poser cette hypothèse est que la cinétique du DHA uniformément marqué au carbone 13 (^{13}C -DHA) est modifiée avec l'âge. En effet, 4h après la prise d'une dose unique de 50 mg de ^{13}C -DHA, la concentration de ^{13}C -DHA sanguin chez les personnes âgées était au moins 4 fois plus élevée que chez les jeunes, dans les TG et les AGL (Plourde, 2011). Dans la présente étude, les concentrations de DHA dans les LT et dans les PL du plasma des participants du groupe âgé de > 60 ans, étaient 19 % plus élevées que chez les participants du groupe $40 < \text{âge} \leq 60$. Les concentrations d'EPA dans les LT et dans les PL des participants du groupe âgé de > 60 ans étaient au moins 17 % plus élevées que chez les participants du groupe $40 < \text{âge} \leq 60$, et au moins 25 % plus élevées que chez les participants du groupe ≤ 40 ans. Nos résultats démontrent que les personnes âgées de notre cohorte avaient plus d'EPA et de DHA dans les LT et les PL du plasma que les personnes jeunes, alors que les consommations d'EPA et de DHA étaient similaires dans les 3 groupes d'âge. Puisque dans l'alimentation occidentale les lipides sont majoritairement sous forme de TG (Mc Auley & Mooney, 2015), les LT plasmatiques sont majoritairement sous forme de TG. Ainsi, ces résultats vont dans la même logique que les résultats de l'étude sur la cinétique du ^{13}C -DHA dans laquelle les personnes âgées avaient plus de ^{13}C -DHA dans les TG en comparaison aux jeunes adultes (Plourde et al., 2011). Pour ce qui est de l'EPA, une autre étude réalisée par notre équipe de recherche avait démontré que 6 h après la prise d'une dose unique de 35 mg de ^{13}C -EPA par 6 jeunes hommes (~ 25 ans) et 6 hommes âgés (~ 75 ans), les hommes âgés avaient plus de ^{13}C -EPA dans les LT que les jeunes (Leveille et al., 2017). L'effet de l'âge sur les niveaux d'EPA et de DHA dans les LT pourrait s'expliquer par le fait que les personnes âgées produisent plus de lipoprotéines à basse densité riche en TG pendant la phase postprandiale (Millar et al., 1995). Ainsi pour les LT, lorsque nous avons contrôlé le niveau de TG sanguin, seule la concentration d'EPA chez les participants > 60 ans était significativement plus élevée, en comparaison aux participants de ≤ 40 ans. Néanmoins, les concentrations d'EPA et DHA dans les LT des participants > 60 ans de notre cohorte étaient comparables à celles précédemment observées par notre équipe de recherche chez une population québécoise âgée de > 50 ans dans une étude dont le but était d'évaluer le métabolisme du ^{13}C -DHA chez les porteurs versus les non-porteurs du génotype de l'*APOE4* (Chouinard-Watkins et

al., 2013). Dans les PL, nos résultats montrent que les participants > 60 ans avaient plus d'EPA et de DHA en comparaison aux participants du groupe $40 < \text{âge} \leq 60$, et plus d'EPA en comparaison aux participants du groupe ≤ 40 ans. Ces résultats concordent également avec ceux de l'étude du ^{13}C -DHA où les personnes âgées en comparaison aux jeunes adultes avaient plus de ^{13}C -DHA dans les PL, 28 jours après la prise du ^{13}C -DHA (Plourde et al., 2011). Ces résultats confirment que le métabolisme du DHA change avec l'âge, comme démontré par Plourde et al. (2011).

4.3 Apports alimentaires en EPA et en DHA des participants, dans la cohorte totale et par classe d'âge

Les apports alimentaires d'EPA + DHA des participants de cette étude, étaient de ~ 270 (ÉT 270) mg / j dont ~ 100 (ÉT 100) mg / j d'EPA et ~ 170 (ÉT 170) mg / j de DHA et n'étaient pas significativement différents dans tous les 3 groupes d'âge. Ces apports atteignaient le minimum recommandé par l'organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) / Organisation mondiale de la santé (OMS) puisque le minimum recommandé par la FAO est de 250 mg / j d'EPA+DHA (OMS, 2010). Le poisson est la principale source d'EPA et de DHA (Kris-Etherton et al., 2009). Puisqu'une portion de poisson fournit 200 à 500 mg d'EPA+DHA (FAO/WHO, 2003), un apport alimentaire de 270 mg / j d'EPA+DHA correspond à une consommation moyenne d'une portion de poisson par jour. Néanmoins, ces apports sont comparables à ceux observés dans une autre étude québécoise dans laquelle les apports en EPA+DHA des participants âgés de ≥ 18 ans, étaient de 291 mg / j (Lucas et al., 2010). Dans l'étude française INCA 2, les apports alimentaires en EPA+DHA de 348 participants variaient entre 267 et 293 mg / j dans une population âgée entre 65 et 79 ans (Buaud et al., 2018). Cependant, la variabilité interindividuelle était large dans notre cohorte, et seulement ~ 43 % des participants avaient atteint les recommandations de la FAO dont 46 % étaient âgés de ≤ 40 ans, ~ 47 % du groupe $40 < \text{âge} \leq 60$ et ~ 38 % étaient âgés de > 60 ans. En revanche, les apports en EPA+DHA des participants de la présente étude n'atteignaient pas les recommandations de l'association américaine de diététique et des diététiciens du Canada qui sont de 500 mg / j, fournis par 2 portions de poissons gras par semaine (Kris-Etherton et al., 2007). Au total, 92 % des participants de la présente étude avaient des apports alimentaires d'EPA+DHA $<$

500 mg / j alors que 85 % de la population québécoise étaient en dessous de ce seuil (Lucas et al., 2010). Toutefois, contrairement à l'étude de Lucas et al., les personnes qui prenaient des suppléments d'AGPI n-3 étaient exclues de la présente étude.

Dans la présente étude, les apports alimentaires en EPA et en DHA des participants ne variaient pas en fonction de l'âge; ce qui concorde avec l'étude française INCA 2 (Buaud et al., 2018). Ces résultats mettent en évidence que les concentrations d'EPA et de DHA élevées dans les PL des personnes âgées comparativement aux jeunes adultes, ne sont pas dues à un apport alimentaire plus élevé en EPA et en DHA chez les personnes âgées et reflètent davantage une modification dans la physiologie et le métabolisme des acides gras au cours du vieillissement.

4.4 Association entre apports alimentaires en EPA et en DHA des participants et concentration d'EPA et de DHA dans le plasma

Les apports alimentaires en EPA et en DHA dans la présente étude sont positivement associés aux concentrations d'EPA et de DHA dans les LT du plasma des participants dans la cohorte totale, comme l'a démontré Arterburn et al. (2006). Dans leur revue de la littérature, ces auteurs ont démontré que le plasma réagit à l'apport alimentaire en AGPI n-3 par une augmentation de leur niveau dans le plasma (Arterburn et al., 2006). Ces résultats sont également en concordance avec d'autres études qui ont démontré que les apports en EPA et en DHA mesurés à l'aide de FFQ, sont respectivement corrélés aux niveaux d'EPA et de DHA dans les érythrocytes (Allaire et al., 2015; Angelotti et al., 2019; McNamara et al., 2010). Cependant, même si les érythrocytes reflètent mieux les apports alimentaires d'AG à long terme par rapport au plasma (Katan et al., 1997; Sun et al., 2007), le profil plasmatique des AG est plus représentatif des AG circulant dans les lipoprotéines. Toutefois, les AGL et les PL sont les deux pools de plasma qui alimentent le cerveau en DHA (Chouinard-Watkins et al., 2018). Dans cette étude nous avons utilisé le pool des PL puisque dans l'alimentation humaine, environ 95 % des lipides alimentaires sont des TG, le reste étant des PL (4,5 %) et des stérols dont le plus commun est le cholestérol (Niot et al., 2009). De plus, après la consommation d'une diète de poisson ou d'huile de poisson pendant 14 semaines, le DHA était incorporé de préférence dans les PL et les TG plasmatiques chez des participants âgés entre 19 et 32 ans (Vidgren et al., 1997). Chez nos

participants, les apports alimentaires en EPA et en DHA étaient positivement associés aux concentrations d'EPA et de DHA dans les PL du plasma des participants. Ces résultats sont comparables aux résultats de Vidgren et al, (1997) qui ont démontré que les concentrations d'EPA et de DHA dans les PL du plasma sont positivement liées aux apports d'EPA et de DHA respectivement. Dans l'étude de Arterburn et al. (2006), il a été démontré que les concentrations plasmatiques d'EPA dans les PL augmentent de manière linéaire en réponse à un apport alimentaire en EPA alors qu'un apport alimentaire en DHA entraîne une augmentation dépendante de la dose et saturable à des doses allant jusqu'à ~ 2 g / j. Toutefois, nous avons observé une interaction entre l'âge et l'apport alimentaire en EPA, sur la concentration d'EPA dans les PL. Ce résultat met en évidence l'effet modifiant de l'âge sur l'association entre l'apport alimentaire en EPA et la concentration d'EPA dans les PL du plasma. Notons qu'une récente étude transversale a également montré qu'il y a une interaction entre le niveau d'EPA dans les érythrocytes, l'apport en EPA (apport alimentaire + suppléments d'EPA) et l'âge. Ainsi, lorsque nous avons stratifié les analyses par groupes d'âge, les associations entre l'apport alimentaire en EPA et les concentrations d'EPA dans les LT et les PL du plasma, ne s'observaient que chez les participants > 60 ans. Ces résultats ne sont pas surprenants, car une récente revue de la littérature effectuée par notre groupe de recherche a rapporté que la réponse à une supplémentation en EPA était plus élevée chez les personnes âgées en comparaison aux jeunes adultes (Chevalier et al., 2019). Cette modification pourrait s'expliquer par une réduction des AGPI n-3 dans les cellules membranaires, une absorption intestinale plus élevée au cours du vieillissement, ou par une disponibilité et une libération accrue des stocks d'AG des tissus adipeux (Chevalier et al., 2019). Cependant, même si l'apport alimentaire en EPA semble prédire davantage la concentration en EPA chez les participants > 60 ans, l'absence d'association entre l'apport alimentaire en EPA et sa concentration dans les LT et les PL du plasma dans les groupes d'âge ≤ 40 ans et $40 < \text{âge} \leq 60$ pourrait s'expliquer par la faible taille de l'échantillon après stratification par groupe d'âge. Pour être sûr à 80 % de détecter l'association entre la concentration de DHA dans les PL et la mémoire de travail après stratification et en conservant la même ampleur que dans la cohorte totale, un calcul de puissance indique qu'il aurait fallu avoir au moins 73 participants par groupe d'âge (Cohen, 1988).

En ce qui concerne le DHA, malgré l'absence d'interaction entre l'âge et l'apport alimentaire en DHA sur la concentration de DHA comme dans l'étude de Angelotti et al (2019), nous avons stratifié la cohorte par classe. Après stratification, l'apport alimentaire en DHA était associé à la concentration de DHA dans les LT seulement chez les participants du groupe d'âge ≤ 40 ans, malgré que les participants de > 60 ans avaient tendance à avoir plus de DHA dans le plasma que les autres groupes. Ces résultats semblent montrer que la concentration de DHA dans les LT chez les participants > 60 ans n'est pas prédite par leur apport alimentaire en DHA, contrairement aux participants du groupe d'âge ≤ 40 ans ; probablement à cause d'une modification du métabolisme des AGPI-n3 pendant le vieillissement (Chevalier et al., 2019). Ainsi, en plus de l'apport alimentaire des personnes en DHA, l'âge pourrait également expliquer leur concentration de DHA plasmatique, puisque nous avons démontré dans cette étude que les personnes âgées ont plus de DHA dans le plasma que les jeunes adultes.

4.5 Association entre les concentrations d'EPA et de DHA dans les phospholipides, et les fonctions cognitives

Il ressort de nos analyses que la concentration d'EPA dans les PL des participants n'est pas associée aux fonctions cognitives, mais la concentration de DHA dans les PL était associée à un meilleur score composite dans le domaine de la mémoire de travail dans la cohorte totale. La mémoire de travail est une fonction cognitive particulièrement importante puisqu'elle est impliquée dans la réalisation d'un grand nombre d'activités quotidiennes comme suivre une conversation par exemple. La mémoire de travail est associée à plusieurs autres fonctions telles que les capacités de raisonnement, les ressources attentionnelles et la vitesse de traitement de l'information (Glisky, 2007), et participe au maintien de l'autonomie (Lauverjat et al., 2005). Ces résultats sont intéressants, car, indirectement, ils plaident pour un rôle du DHA dans le maintien de l'autonomie, et concordent avec les résultats d'une autre étude transversale (Muldoon et al., 2010). Muldoon et al. (2010) ont évalué les fonctions cognitives de 280 participants âgés de 35 à 54 ans à l'aide d'une batterie de tests cognitifs évaluant les domaines cognitifs à savoir : l'attention, la mémoire générale, la mémoire de travail, la fluidité langagière, le vocabulaire, le raisonnement non verbal, et la flexibilité mentale. Ensuite ils ont calculé des

scores composites comme dans la présente étude pour les domaines de la mémoire générale, et de la mémoire de travail; les autres scores étant utilisés individuellement. Cette étude a démontré que le score composite de la mémoire de travail était associé à la concentration de DHA dans les PL des participants, mais aucune fonction cognitive n'était associée à la concentration d'EPA dans les PL des participants (Muldoon et al., 2010). Les scores cognitifs du test de vocabulaire, de raisonnement non verbal, et de flexibilité mentale étaient également positivement associés à la concentration de DHA dans les PL des participants de l'étude (Muldoon et al., 2010), mais nous n'avons pas utilisé ou analysé ces tests individuellement dans la présente étude. Un ECR a également démontré une amélioration de la mémoire suite à une supplémentation en DHA (Stonehouse et al., 2013). Dans l'étude de Stonehouse et al. (2013), 176 participants âgés de 18 à 45 ans ont été supplémentés pendant 6 mois avec 1,16 g de DHA par jour ou un placebo. Les résultats ont montré qu'après la supplémentation, les scores composites à savoir : les temps de réaction de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique, se sont améliorés (Stonehouse et al., 2013). Dans un autre ECR, 36 participants âgés de ≥ 60 ans et ayant un trouble cognitif léger (TCL), ont montré une amélioration de la mémoire après avoir consommé par jour, 430 mg de DHA + 150 mg d'EPA ou un placebo pendant 12 mois (Lee et al., 2013). Ces participants avaient un score au MOCA de $\sim 26,4$ à l'entrée de l'étude, et les performances cognitives ont été évaluées à l'aide d'une batterie de tests cognitifs, pour ensuite calculer des scores composites par domaine cognitif comme suit: mémoire, fonctions exécutives et d'attention, vitesse de traitement de l'information et fonctions visuo-spatiales. Le score composite de la mémoire a été calculé à partir des scores de tests de mémoire épisodique et de mémoire de travail (Lee et al., 2013). Toutefois, les résultats d'autres ECR (Jiao et al., 2014; van de Rest et al., 2008) ne sont pas favorables aux effets de l'EPA et du DHA sur les fonctions cognitives. Dans leur méta-analyse d'ECR, Jiao et al. (2014) ont conclu qu'une supplémentation de 1,4 g / j d'EPA+DHA pendant 6 mois en moyenne n'améliore pas les fonctions cognitives chez les personnes âgées. La durée de supplémentation dans les ECR retenus variait entre 4 et 48 mois. Les fonctions cognitives ont été évaluées dans quatre domaines cognitifs à savoir : mémoire, fonctions exécutives, attention et vitesse de traitement de l'information (Jiao et al., 2014). Ces controverses sur l'effet de l'EPA et du DHA sur les fonctions cognitives dans les essais randomisés pourraient s'expliquer par

plusieurs raisons : i) une dose d'EPA et de DHA et une durée de supplémentation insuffisantes (Jia et al., 2008) ; ii) un niveau d'AGPI n-3 dans le sang des participants trop élevé avant la supplémentation, puisque la réponse du plasma suite à un apport en DHA est dépendante de la dose et saturable (Arterburn et al., 2006) ; iii) les changements métaboliques qui contribuent au déclin des performances cognitives peuvent commencer tôt dans la vie adulte, et pourraient être difficiles à inverser plus tard (Richards et al., 2004). Le rôle du DHA sur les fonctions cognitives a également été démontré dans plusieurs modèles animaux. Des souris nourries avec 40 mg de DHA / kg sous forme de lysophosphatidylcholine pendant 30 jours ont montré une augmentation > 2 fois de la quantité de DHA dans le cerveau et une amélioration de l'apprentissage et de la mémoire spatiale, mesurés par le test du labyrinthe d'eau de Morris (Sugasini et al., 2017).

Il est bien documenté que le DHA est important pour le cerveau humain, car il est impliqué dans la modulation de l'inflammation et la fluidité membranaire (Farooqui et al., 2007). Jackson et al. (2012) ont montré qu'une supplémentation de 1 g ou 2 g / j de DHA pendant 12 semaines était reliée à une augmentation considérable du flux sanguin cérébral. Lorsque 208 japonais âgés de 21 à 55 ans ont été soumis à une tâche de mémoire de travail, une association positive a été observée entre la consommation de poisson et la fonction du cortex préfrontal dorsolatérale gauche (Pu et al., 2014) : une région cérébrale responsable de la mémoire de travail (Barbey et al., 2013). Même si le mécanisme par lequel le DHA arrive au cerveau n'est pas très bien compris, il semble que le transport du DHA est facilité par des transporteurs tels que le MFSD2A, le FATP1 et le FABP5 (Chouinard-Watkins et al., 2018), et des études ont montré le rôle du DHA sur le cerveau (Jackson et al., 2012; McNamara et al., 2010). Dans l'étude de McNamara et al. (2010), une supplémentation de 400 mg ou 1200 mg / j de DHA pendant 8 semaines chez 33 jeunes garçons âgés entre 8 et 10 ans était associée à une augmentation de l'activation du cortex préfrontal dorsolatérale pendant une tâche d'attention soutenue comparativement au placebo.

Il n'y avait pas d'association entre la concentration en DHA dans les PL et les fonctions cognitives à savoir : la mémoire épisodique, les fonctions exécutives, l'attention sélective, les fonctions visuo-spatiales et la vitesse de traitement de l'information. Cependant, dans une récente méta-analyse il a été démontré que sur 299 métabolites étudiés, 15 dont le

DHA plasmatique ($\beta = 0,060$; ÉT 0,009) étaient associés à de meilleures fonctions cognitives dans une cohorte de 9252 participants âgés de $\sim 54 \pm 11$ ans en moyenne (van der Lee et al., 2018). Dans cette méta-analyse d'études prospectives, seules les études ayant évalué au moins 3 domaines cognitifs parmi les suivants ont été retenues : mémoire, fonctions exécutives, attention, fonctions visuo-spatiales, langage, et ont servi à calculer un score de cognition globale. Pour tirer des conclusions plus claires quant à l'association entre la concentration de DHA dans les PL et les fonctions cognitives, il faudrait reproduire la présente étude en adressant les biais méthodologiques. Toutefois, dans la méta-analyse de Van der Lee et al. (2018), l'effet de l'âge sur l'association entre la concentration plasmatique de DHA et les fonctions cognitives n'a pas été observé. Dans la présente étude, puisque les concentrations d'EPA et de DHA dans les PL variaient en fonction de l'âge et que l'âge avait également modifié l'association entre les apports en EPA et en DHA et leurs concentrations dans le plasma, nous avons séparé les analyses par groupe d'âge. Cependant, il n'y avait pas d'association entre les concentrations d'EPA et de DHA dans les PL et les fonctions cognitives dans les classes d'âge. Cela pourrait être expliqué par la faible taille de l'échantillon par groupe d'âge ($n =$ entre 58 et 69), puisque, selon nos calculs de puissance faits a posteriori, un nombre de 73 participants par groupe serait nécessaire pour détecter avec 80 % de chance cette association. En plus, dans une étude observationnelle sur 1566 participants âgés de ≥ 55 ans, les auteurs ont démontré que la consommation de ≥ 1 portion de poisson / semaine était associée à de meilleurs scores composites de la mémoire épisodique et de la cognition globale seulement chez les participants de ≥ 65 ans. Dans cette étude, la consommation de poisson des participants a été mesurée avec un rappel alimentaire de 24h et de 3 jours, mais les concentrations d'EPA et de DHA sanguins n'ont pas été mesurées (Qin et al., 2014).

Notons que dans cette étude, nous n'avons pas observé d'interaction entre le génotype de l'*APOE4* et les fonctions cognitives, contrairement à d'autres études où il y avait une association positive entre la consommation d'au moins une portion de poisson par semaine et la réduction du risque de MA, seulement chez les non-porteurs de l'*APOE4* (Barberger-Gateau et al., 2007; Huang et al., 2005). Toutefois, dans ces cohortes la taille de l'échantillon était 10 à 36 fois plus grande que dans la présente étude.

4.6 Forces, faiblesses et conséquences de l'étude

Les forces de notre étude incluent l'intervalle d'âge large de 20 à 79 ans afin de voir l'effet de l'âge sur i) l'association entre les apports alimentaires en EPA et DHA et les concentrations d'EPA et de DHA plasmatiques, et sur ii) l'association entre les concentrations d'EPA et de DHA et les fonctions cognitives. En plus dans notre étude nous avons utilisé une batterie de tests cognitifs qui évaluait six domaines cognitifs spécifiques, puisque les fonctions cognitives peuvent évoluer différemment selon le domaine (Ska, 2006). Puisque i) l'âge, le sexe, l'éducation, la consommation d'alcool et l'activité physique (Beydoun et al., 2014), le génotype de l'*APOE4* (Tanzi, 2012) sont également des facteurs de risque de déclin cognitif, ii) les niveaux de glucose, de TG et de cholestérol LDL modifient le métabolisme des AG (Chevalier et al., 2019), et iii) l'indice de masse corporelle modifie la réponse du plasma suite à une supplémentation en AGPI n-3 chez les porteurs de l'*APOE4* (Chouinard-Watkins et al., 2015), toutes ces variables ont été contrôlées lors de nos analyses statistiques afin d'éliminer toutes confusions possibles. Une autre force de cette étude est que nous avons fait des dosages sanguins en plus des données déclaratives. En contrepartie, le fait que cette étude soit transversale constitue une limite, car ce type d'étude n'étudie pas la causalité. Une autre limite de cette étude est le biais de volontariat, puisque les participants sont constitués de volontaires ayant répondu positivement aux appels de recrutement. Il s'avère que ces participants ont des caractéristiques particulières par rapport à la population générale. D'ailleurs ~ 69 % des participants sont des femmes alors que selon statistique Canada, la proportion de femmes en 2018 était de ~ 50,3 % (Statistique Canada, 2019). Les 224 participants sélectionnés dans la présente analyse consommaient plus d'alcool et étaient plus actifs physiquement que les autres participants de l'ECR non sélectionnés (Annexe 2). En plus, notre cohorte était plus éduquée que la population canadienne, car 82 % des participants avaient complété ≥ 12 années d'études alors que selon statistique Canada en 2016, seulement 54 % des Canadiens de 25 à 64 ans étaient titulaires d'un diplôme d'études collégiales ou d'un diplôme d'études universitaires (Statistique Canada, 2017). Les moyennes du tour de taille chez les femmes et les hommes étaient respectivement 13 % et 4 % plus élevées que les seuils recommandés par l'IDF (International Diabetes Federation) pour une population d'origine européenne (Alberti et al., 2005). Tous ces paramètres affectent la validité

externe de notre étude, c'est-à-dire la généralisation des résultats, étant donné les caractéristiques particulières de la population sélectionnée. Nous avons observé 17 % de données manquantes, et cela s'explique par le fait que plusieurs FFQ ont été mal remplis. Le questionnaire est un outil de collecte de données souple, facile à utiliser et qui contrairement à une entrevue, exige peu de temps de collecte des données, mais c'est également un outil connu pour occasionner un risque de donnée manquante (Fortin, 2016). Cependant un questionnaire de fréquence alimentaire était plus adapté pour les objectifs de cette étude, car il a permis de recueillir des données sur les apports alimentaires habituels alors qu'un rappel de 24 h ou un journal alimentaire permet de recueillir des données sur les apports alimentaires pendant des jours définis (Collège des Enseignants de Nutrition, 2010-2011).

Aussi, la taille de notre échantillon semble ne pas être assez grande pour pouvoir observer des associations après stratification par groupe d'âge, néanmoins cette étude met en lumière un potentiel effet de l'âge comme variable modificatrice de l'association entre le DHA plasmatique et les fonctions cognitives.

4.7 Conclusions et recommandations pour de futures études

Notre hypothèse de recherche était que l'âge modifie les concentrations d'EPA et de DHA sanguins et modifie l'association entre les apports alimentaires en EPA et en DHA et les concentrations d'EPA et de DHA dans le plasma, ce qui influence la relation qu'il y a avec les fonctions cognitives. Les résultats de cette étude confirment l'hypothèse selon laquelle l'âge modifie les concentrations d'EPA et de DHA plasmatiques puisque les concentrations d'EPA et de DHA dans les PL du plasma de nos participants > 60 ans étaient plus élevées, en comparaison aux participants du groupe $40 < \text{âge} \leq 60$, et plus élevées par rapport aux participants ≤ 40 ans pour l'EPA. L'association positive observée entre les apports alimentaires d'EPA et de DHA et les concentrations d'EPA et de DHA plasmatiques des participants, notamment après 60 ans pour l'EPA, et ≤ 40 ans pour le DHA, confirme que l'âge modifie également l'association entre les apports alimentaires en EPA et en DHA et les concentrations d'EPA et de DHA dans le plasma. Toutefois, même si les résultats de cette étude montrent que le score composite de la mémoire de travail est associé à la concentration de DHA plasmatique dans les PL dans l'ensemble de l'échantillon, la taille

de notre échantillon par groupe d'âge semble avoir réduit les possibilités de tirer des conclusions claires quant à l'influence de l'âge sur la relation entre les concentrations d'EPA et de DHA plasmatiques et les fonctions cognitives. Ainsi, d'autres études dans des cohortes plus larges sont nécessaires pour clarifier cette association.

4.8 Perspectives

Les résultats de cette étude ont montré que les personnes âgées ont plus d'EPA et de DHA dans le plasma comparativement aux jeunes alors que les apports alimentaires en EPA et en DHA n'étaient pas statistiquement différents par groupe d'âge. On sait maintenant que l'âge modifie l'association entre les apports alimentaires en EPA et en DHA et les concentrations d'EPA et de DHA plasmatique parce que le métabolisme de l'EPA et du DHA est modifié pendant le vieillissement (Leveille et al., 2017; Plourde et al., 2011). Ainsi, étant donné que la concentration de DHA plasmatique dans les PL est associée aux performances de la mémoire de travail, l'âge pourrait également modifier cette association. Il est possible que certains stades du vieillissement soient plus sensibles à la réponse des fonctions cognitives suite aux apports en AGPI n-3, notamment les personnes âgées (Jia et al., 2008). Cependant, les résultats de la présente étude ne nous permettent pas de tirer des conclusions quant à l'influence de l'âge, sur l'association entre la concentration de DHA dans les PL et les fonctions cognitives, à cause de la petite taille de l'échantillon par groupe d'âge. Il serait donc pertinent de répliquer cette étude sur des cohortes plus grandes comme l'étude longitudinale québécoise NuAge et l'étude longitudinale canadienne sur le vieillissement (ELCV), afin de voir si l'association entre la concentration de DHA plasmatique et les fonctions cognitives varie en fonction de l'âge. L'étude NuAge, porte sur « la nutrition comme déterminant d'un vieillissement réussi » (Cusson et al., 2015). Dans cette étude, 1793 hommes et femmes en bonne santé et âgés entre 68 et 82 ans ont été suivis annuellement pendant 5 ans (Gaudreau et al., 2007). En ce qui concerne l'étude ELCV, environ 50 000 hommes et femmes âgés entre 45 et 85 ans sont suivis pour une période de 20 ans (Raina et al., 2009). Dans ces deux études, plusieurs données ont été collectées chez les participants, dont entre autres l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, la consommation d'alcool, les activités physiques et les performances cognitives. Des échantillons de sang prélevés chez les participants à jeun pourront également permettre

d'avoir des données sur le génotype de l'*APOE* et les quantités de lipides sanguins (Gaudreau et al., 2007; Raina et al., 2009). Ainsi, vu les tailles de leurs échantillons, des analyses stratifiées sur les cohortes de ces 2 études pourraient probablement nous permettre de mieux comprendre l'effet de l'âge sur l'association entre les niveaux d'AGPI n-3 et les fonctions cognitives. Néanmoins, il serait pertinent d'élargir la population d'étude en incluant les participants à partir de 20 ans, pour les prochaines études longitudinales afin de mieux étudier l'impact de l'âge sur les fonctions cognitives de façon précoce.

La concentration de DHA dans les PL n'était pas associée aux fonctions cognitives telles que la mémoire épisodique, les fonctions exécutives, l'attention sélective, les fonctions visuo-spatiales et la vitesse de traitement de l'information. Il semble avoir une interaction synergique entre le DHA et d'autres micronutriments contenus dans le poisson tels que la vitamine D, et les vitamines du groupe B par exemple, sur la réduction de risque de maladies cardiovasculaires (Chowdhury et al., 2012). Pour rappel, Qin et al. (2014) ont trouvé une association positive entre la consommation de poisson et les performances de la mémoire épisodique et des fonctions cognitives globales chez les participants âgés de ≥ 65 ans, mais pas chez les participants âgés entre 50 et 65 ans. Ainsi, il serait pertinent d'établir des profils nutritionnels a posteriori avec des données sanguines dans les grandes cohortes longitudinales, afin de tester l'hypothèse d'un effet synergique entre le DHA et d'autres nutriments contenus dans le poisson sur les fonctions cognitives, et ce en fonction de l'âge des participants. Si cette hypothèse est confirmée, il serait possible d'étudier le lien causal entre une supplémentation de multiples micronutriments tels que le DHA, la vitamine D et les vitamines du groupe B et les fonctions cognitives chez des participants âgés entre 20 et 80 ans. Si ces études sont concluantes, cela pourrait faciliter la formulation de recommandations alimentaires pour aider à préserver des domaines cognitifs importants pour le maintien à domicile des personnes âgées.

Des études dans le domaine de la recherche fondamentale pourraient aussi permettre de mieux comprendre le métabolisme des AGPI n-3 pendant de vieillissement. Par exemple il serait pertinent de répliquer l'étude ^{13}C -DHA dans un modèle animal et i) d'analyser le profil en AGPI n-3 dans les tissus adipeux et le cerveau de souris jeunes et vieilles et comparer les deux groupes. Cette étude nous permettra de comprendre si le niveau élevé

d'EPA et de DHA plasmatique chez les animaux âgés en comparaison aux jeunes est dû à un stockage moins efficace des AGPI n-3 dans les tissus adipeux, ou à un renouvellement moins efficace des AGPI n-3 dans le cerveau.

Références

- Abel, E. D., O'Shea, K. M., & Ramasamy, R. (2012). Insulin resistance: metabolic mechanisms and consequences in the heart. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 32(9), 2068-2076. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.241984
- Alberti, K. G., Zimmet, P., Shaw, J., & IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. (2005). The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*, 366(9491), 1059-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2002). *Molecular Biology of the Cell. 4th edition*. New York.
- Allaire, J., Moreel, X., Labonte, M. E., Leger, C., Caron, A., Julien, P., Lamarche, B., & Fradet, V. (2015). Validation of the omega-3 fatty acid intake measured by a web-based food frequency questionnaire against omega-3 fatty acids in red blood cells in men with prostate cancer. *Eur J Clin Nutr*, 69(9), 1004-1008. doi: 10.1038/ejcn.2015.7
- Anastasiou, C. A., Yannakoulia, M., Kosmidis, M. H., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G. M., Sakka, P., Arampatzi, X., Bougea, A., Labropoulos, I., & Scarmeas, N. (2017). Mediterranean diet and cognitive health: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet. *PLoS One*, 12(8), e0182048. doi: 10.1371/journal.pone.0182048
- Angelotti, A., Cole, R. M., Schnell, P. M., Raatz, S. K., & Belury, M. A. (2019). Evaluation of a rapid assessment questionnaire using a biomarker for dietary intake of n-3 fatty acids. *Lipids*, 54(5), 321-328. doi: 10.1002/lipd.12150
- Ankri, J., & Poupard, M. (2003). [Prevalence and incidence of dementia among the very old. Review of the literature]. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 51(3), 349-360.
- Appel, L. J., Moore, T. J., Obarzanek, E., Vollmer, W. M., Svetkey, L. P., Sacks, F. M., Bray, G. A., Vogt, T. M., Cutler, J. A., Windhauser, M. M., Lin, P. H., & Karanja, N. (1997). A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 336(16), 1117-1124. doi: 10.1056/NEJM199704173361601
- Arterburn, L. M., Hall, E. B., & Oken, H. (2006). Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*, 83(6 Suppl), 1467S-1476S. doi: 10.1093/ajcn/83.6.1467S
- Azouvi, P. (2011). Les troubles de l'attention en neuropsychologie : des modèles aux implications rééducatives Vol. 9. (pp. 5-8).
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556-559.
- Baddeley, A., Kopelman, M., & Wilson, B. (2004). The Essential Handbook of Memory Disorders for Clinicians L. John Wiley & Sons (Ed.)
- Baltes, P. B., & Baltes, M. M. (1990). Psychological perspectives on successful aging: The model of selective optimization with compensation. In P. B. B. M. M. B. (Eds.) (Ed.), *Successful aging: Perspectives from the behavioral sciences* (pp. 1-34). New York, NY, US: Cambridge University Press.
- Barber, R. C. (2012). The Genetics of Alzheimer's Disease. *Scientifica, Volume 2012, Article ID 246210, 14 pages*.

- Barberger-Gateau, P., Raffaitin, C., Letenneur, L., Berr, C., Tzourio, C., Dartigues, J. F., & Alperovitch, A. (2007). Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology*, 69(20), 1921-1930. doi: 10.1212/01.wnl.0000278116.37320.52
- Barbey, A. K., Koenigs, M., & Grafman, J. (2013). Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex*, 49(5), 1195-1205. doi: 10.1016/j.cortex.2012.05.022
- Barter, P. (2005). The role of HDL-cholesterol in preventing atherosclerotic disease. *European Heart Journal Supplements*, 7.
- Bassuk, S. S., Glass, T. A., & Berkman, L. F. (1999). Social disengagement and incident cognitive decline in community-dwelling elderly persons. *Ann Intern Med*, 131(3), 165-173.
- Beckett, M. W., Arden, C. I., & Rotondi, M. A. (2015). A meta-analysis of prospective studies on the role of physical activity and the prevention of Alzheimer's disease in older adults. *BMC Geriatr*, 15, 9. doi: 10.1186/s12877-015-0007-2
- Beigneux, K., Plaie, T., & Isingrini, M. (2008). Effet du vieillissement sur les capacités de stockage de la mémoire de travail spatiale : comparaison d'une épreuve de rappel libre et de rappel indicé. *Bulletin de psychologie*, 3, 237-243. doi: 10.3917/bupsy.495.0237
- Beni, F. P. R. D. (2001). Strategies of processing spatial information in survey and landmark-centred individuals. *European Journal of Cognitive Psychology*, 3:4, 493-508. doi: 10.1080/09541440125778
- Benton, A. L., Varney, N. R., & Hamsher, K. D. (1978). Visuospatial judgment. A clinical test. *Arch Neurol*, 35(6), 364-367.
- Berggren, R., Nilsson, J., & Lovden, M. (2018). Education Does Not Affect Cognitive Decline in Aging: A Bayesian Assessment of the Association Between Education and Change in Cognitive Performance. *Front Psychol*, 9, 1138. doi: 10.3389/fpsyg.2018.01138
- Bertram, L., & Tanzi, R. E. (2005). The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *J Clin Invest*, 115(6), 1449-1457. doi: 10.1172/JCI24761
- Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., Gamaldo, A. A., Teel, A., Zonderman, A. B., & Wang, Y. (2014). Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 14, 643. doi: 10.1186/1471-2458-14-643
- Bharadwaj, K. G., Hiyama, Y., Hu, Y., Huggins, L. A., Ramakrishnan, R., Abumrad, N. A., Shulman, G. I., Blaner, W. S., & Goldberg, I. J. (2010). Chylomicron- and VLDL-derived lipids enter the heart through different pathways: in vivo evidence for receptor- and non-receptor-mediated fatty acid uptake. *J Biol Chem*, 285(49), 37976-37986. doi: 10.1074/jbc.M110.174458
- Blennow, K., de Leon, M. J., & Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *Lancet*, 368(9533), 387-403. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69113-7
- Block, R. C., Harris, W. S., & Pottala, J. V. (2008). Determinants of Blood Cell Omega-3 Fatty Acid Content. *Open Biomark J*, 1, 1-6. doi: 10.2174/1875318300801010001
- Blumenfeld, R. S., & Ranganath, C. (2006). Dorsolateral prefrontal cortex promotes long-term memory formation through its role in working memory organization. *J Neurosci*, 26(3), 916-925. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2353-05.2006

- Brenna, J. T., Plourde, M., Stark, K. D., Jones, P. J., & Lin, Y. H. (2018). Best practices for the design, laboratory analysis, and reporting of trials involving fatty acids. *Am J Clin Nutr*, 108(2), 211-227. doi: 10.1093/ajcn/nqy089
- Brink, J. M., & McDowd, J. M. (1999). Aging and selective attention: an issue of complexity or multiple mechanisms? *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 54(1), P30-33.
- Buaud, B., Tressou, J., Guesnet, P., Simon, N., & Pasteau, S. (2018). Inadequacy of n-3 polyunsaturated fatty acid dietary intakes in the general french population of elderly (65 to 79 years old): the inca 2 survey. *J Aging Res Clin Practice* 7:69-74.
- Burke, D. M., & Peters, L. (1986). Word associations in old age: evidence for consistency in semantic encoding during adulthood. *Psychol Aging*, 1(4), 283-292.
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *J Clin Neuropsychol*, 6(4), 433-440.
- Cabeza, R., Dolcos, F., Graham, R., & Nyberg, L. (2002). Similarities and differences in the neural correlates of episodic memory retrieval and working memory. *Neuroimage*, 16(2), 317-330. doi: 10.1006/nimg.2002.1063
- Calder, P. C., & Grimble, R. F. (2002). Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr*, 56 Suppl 3, S14-19. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601478
- Campbell, K., Hasher, L., & Thomas, R. C. (2010). Hyper-binding: a unique age effect. *Psychol Sci*, 21(3), 399-405. doi: 10.1177/0956797609359910
- Carvalho, A., Rea, I. M., Parimon, T., & Cusack, B. J. (2014). Physical activity and cognitive function in individuals over 60 years of age: a systematic review. *Clin Interv Aging*, 9, 661-682. doi: 10.2147/CIA.S55520
- Cederholm, T. (2017). Fish consumption and omega-3 fatty acid supplementation for prevention or treatment of cognitive decline, dementia or Alzheimer's disease in older adults - any news? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 20(2), 104-109. doi: 10.1097/MCO.0000000000000350
- Cerella, J., & Hale, S. (1994). The rise and fall in information-processing rates over the life span. *Acta Psychol (Amst)*, 86(2-3), 109-197.
- Chalon, S., Delion-Vancassel, S., Belzung, C., Guilloteau, D., Leguisquet, A. M., Besnard, J. C., & Durand, G. (1998). Dietary fish oil affects monoaminergic neurotransmission and behavior in rats. *J Nutr*, 128(12), 2512-2519. doi: 10.1093/jn/128.12.2512
- Chan, K. K., Chiu, K. C., & Chu, L. W. (2010). Association between alcohol consumption and cognitive impairment in Southern Chinese older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*, 25(12), 1272-1279. doi: 10.1002/gps.2470
- Chen, W. W., Zhang, X., & Huang, W. J. (2016). Role of physical exercise in Alzheimer's disease. *Biomed Rep*, 4(4), 403-407. doi: 10.3892/br.2016.607
- Chevalier, L., Chappus-McCendie, H., Roberge, C., & Plourde, M. (2019). Omega-3 PUFA metabolism and brain modifications during aging. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*.
- Chouinard-Watkins, R., Conway, V., Minihi, A. M., Jackson, K. G., Lovegrove, J. A., & Plourde, M. (2015). Interaction between BMI and APOE genotype is associated with changes in the plasma long-chain-PUFA response to a fish-oil supplement in healthy participants. *Am J Clin Nutr*, 102(2), 505-513. doi: 10.3945/ajcn.114.103507

- Chouinard-Watkins, R., Lacombe, R. J. S., & Bazinet, R. P. (2018). Mechanisms regulating brain docosahexaenoic acid uptake: what is the recent evidence? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 21(2), 71-77. doi: 10.1097/MCO.0000000000000440
- Chouinard-Watkins, R., Rioux-Perreault, C., Fortier, M., Tremblay-Mercier, J., Zhang, Y., Lawrence, P., Vohl, M. C., Perron, P., Lorrain, D., Brenna, J. T., Cunnane, S. C., & Plourde, M. (2013). Disturbance in uniformly ¹³C-labelled DHA metabolism in elderly human subjects carrying the apoE epsilon4 allele. *Br J Nutr*, 110(10), 1751-1759. doi: 10.1017/S0007114513001268
- Chowdhury, R., Stevens, S., Gorman, D., Pan, A., Warnakula, S., Chowdhury, S., Ward, H., Johnson, L., Crowe, F., Hu, F. B., & Franco, O. H. (2012). Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 345, e6698. doi: 10.1136/bmj.e6698
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences.*: Lawrence Erlbaum associates.
- Collège des Enseignants de Nutrition. (2010-2011). *Méthodologie des enquêtes alimentaires*. Université Médicale Virtuelle Francophone.
- Commodari, E., & Guarnera, M. (2008). Attention and aging. *Aging Clinical and Experimental Research*.
- Cooper, R. E., Tye, C., Kuntsi, J., Vassos, E., & Asherson, P. (2015). Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and cognition: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*, 29(7), 753-763. doi: 10.1177/0269881115587958
- Corrada, M. M., Brookmeyer, R., Berlau, D., Paganini-Hill, A., & Kawas, C. H. (2008). Prevalence of dementia after age 90: results from the 90+ study. *Neurology*, 71(5), 337-343. doi: 10.1212/01.wnl.0000310773.65918.cd
- Corrada, M. M., Brookmeyer, R., Paganini-Hill, A., Berlau, D., & Kawas, C. H. (2010). Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study. *Ann Neurol*, 67(1), 114-121. doi: 10.1002/ana.21915
- Craik, F. I., & Salthouse, T. (2008). *Handbook of Aging and Cognition II* P. press (Ed.)
- Cunnane, S. C., Plourde, M., Pifferi, F., Begin, M., Feart, C., & Barberger-Gateau, P. (2009). Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. *Prog Lipid Res*, 48(5), 239-256. doi: 10.1016/j.plipres.2009.04.001
- Cusson, V., Payette, H., Caron, C., Shatenstein, B., & Gaudreau, P. (2015). Relation entre la mastication et la qualite de l'alimentation des aines de l'Etude longitudinale quebecoise sur la nutrition et le vieillissement (NuAge). *Can J Aging*, 34(4), 561-569. doi: 10.1017/S0714980815000471
- Dacks, P. A., Shineman, D. W., & Fillit, H. M. (2013). Current evidence for the clinical use of long-chain polyunsaturated n-3 fatty acids to prevent age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging*, 17(3), 240-251. doi: 10.1007/s12603-012-0431-3
- Danthiir, V., Hosking, D., Burns, N. R., Wilson, C., Nettelbeck, T., Calvaresi, E., Clifton, P., & Wittert, G. A. (2014). Cognitive performance in older adults is inversely associated with fish consumption but not erythrocyte membrane n-3 fatty acids. *J Nutr*, 144(3), 311-320. doi: 10.3945/jn.113.175695

- Davidson, M. C., Amso, D., Anderson, L. C., & Diamond, A. (2006). Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia*, 44(11), 2037-2078. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.02.006
- De Ronchi, D., Fratiglioni, L., Rucci, P., Paternico, A., Graziani, S., & Dalmonte, E. (1998). The effect of education on dementia occurrence in an Italian population with middle to high socioeconomic status. *Neurology*, 50(5), 1231-1238. doi: 10.1212/wnl.50.5.1231
- Delarue, J. (2009). Métabolisme glucido-lipidique chez la personne âgée. In Springer (Ed.), *Traité de nutrition de la personne âgée*. Paris.
- Despres, J. P., & Marette, A. (1994). Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk. *Curr Opin Lipidol*, 5(4), 274-289.
- Devore, E. E., Grodstein, F., van Rooij, F. J., Hofman, A., Rosner, B., Stampfer, M. J., Witteman, J. C., & Breteler, M. M. (2009). Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. *Am J Clin Nutr*, 90(1), 170-176. doi: 10.3945/ajcn.2008.27037
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annu Rev Psychol*, 64, 135-168. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143750
- Dumas, J. A. (2015). What is Normal Cognitive Aging? Evidence from Task-Based Functional Neuroimaging. *Curr Behav Neurosci Rep*, 2(4), 256-261. doi: 10.1007/s40473-015-0058-x
- Durazzo, T. C., Mattsson, N., Weiner, M. W., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2016). Interaction of Cigarette Smoking History With APOE Genotype and Age on Amyloid Level, Glucose Metabolism, and Neurocognition in Cognitively Normal Elders. *Nicotine Tob Res*, 18(2), 204-211. doi: 10.1093/ntr/ntv075
- Ebaid, D., Crewther, S. G., MacCalman, K., Brown, A., & Crewther, D. P. (2017). Cognitive Processing Speed across the Lifespan: Beyond the Influence of Motor Speed. *Front Aging Neurosci*, 9, 62. doi: 10.3389/fnagi.2017.00062
- Erel, H., & Levy, D. A. (2016). Orienting of visual attention in aging. *Neurosci Biobehav Rev*, 69, 357-380. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.08.010
- Eysenck. (2012). *Fundamentals of cognition*. New York: Psychology Press.
- Eysenck, J. J. (1986). *The theory of intelligence and the psychophysiology of cognition*. : In Sternberg R.J. (ed), *Advances in the psychology of human intelligence* (vol 3, pp 1-34), Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum associates.
- FAO/WHO. (2003). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 916, i-viii, 1-149, backcover.
- Farfel, J. M., Nittrini, R., Suemoto, C. K., Grinberg, L. T., Ferretti, R. E., Leite, R. E., Tampellini, E., Lima, L., Farias, D. S., Neves, R. C., Rodriguez, R. D., Menezes, P. R., Fregni, F., Bennett, D. A., Pasqualucci, C. A., Jacob Filho, W., & Brazilian Aging Brain Study, G. (2013). Very low levels of education and cognitive reserve: a clinicopathologic study. *Neurology*, 81(7), 650-657. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a08f1b
- Farkas, T., Kitajka, K., Fodor, E., Csengeri, I., Lahdes, E., Yeo, Y. K., Krasznai, Z., & Halver, J. E. (2000). Docosahexaenoic acid-containing phospholipid molecular species in brains of vertebrates. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(12), 6362-6366. doi: 10.1073/pnas.120157297

- Farooqui, A. A., Horrocks, L. A., & Farooqui, T. (2007). Modulation of inflammation in brain: a matter of fat. *J Neurochem*, 101(3), 577-599. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04371.x
- Feart, C., Samieri, C., & Barberger-Gateau, P. (2010). Mediterranean diet and cognitive function in older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 13(1), 14-18. doi: 10.1097/MCO.0b013e3283331fe4
- Feingold, K. R., & Grunfeld, C. (2000). Introduction to Lipids and Lipoproteins. In L. J. De Groot, G. Chrousos, K. Dungan, K. R. Feingold, A. Grossman, J. M. Hershman, C. Koch, M. Korbonits, R. McLachlan, M. New, J. Purnell, R. Rebar, F. Singer & A. Vinik (Eds.), *Endotext*. South Dartmouth (MA).
- Felix-Redondo, F. J., Grau, M., & Fernandez-Berges, D. (2013). Cholesterol and cardiovascular disease in the elderly. Facts and gaps. *Aging Dis*, 4(3), 154-169.
- Ferrucci, L., Giallauria, F., & Guralnik, J. M. (2008). Epidemiology of aging. *Radiol Clin North Am*, 46(4), 643-652, v. doi: 10.1016/j.rcl.2008.07.005
- Fisk, J. E., & Warr, P. (1996). Age and working memory: the role of perceptual speed, the central executive, and the phonological loop. *Psychol Aging*, 11(2), 316-323.
- Fjell, A., McEvoy, L., Holland, D., Dale, A., KB., W., & Initiative, A. s. D. N. (2014). What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol.*, 117, 20-40.
- Fleischman, D. A., Wilson, R. S., Gabrieli, J. D., Bienias, J. L., & Bennett, D. A. (2004). A longitudinal study of implicit and explicit memory in old persons. *Psychol Aging*, 19(4), 617-625. doi: 10.1037/0882-7974.19.4.617
- Folch, J., Lees, M., & Sloane Stanley, G. H. (1957). A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem*, 226(1), 497-509.
- Fortin, M.-F. (2016). *Fondements et étapes du processus de recherche. Méthodes quantitatives et qualitatives* (3 ed.).
- Fotuhi, M., Mohassel, P., & Yaffe, K. (2009). Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nat Clin Pract Neurol*, 5(3), 140-152. doi: 10.1038/ncpneuro1044
- Freemantle, E., Vandal, M., Tremblay-Mercier, J., Tremblay, S., Blachere, J. C., Begin, M. E., Brenna, J. T., Windust, A., & Cunnane, S. C. (2006). Omega-3 fatty acids, energy substrates, and brain function during aging. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 75(3), 213-220. doi: 10.1016/j.plefa.2006.05.011
- Gaudreau, P., Morais, J. A., Shatenstein, B., Gray-Donald, K., Khalil, A., Dionne, I., Ferland, G., Fulop, T., Jacques, D., Kergoat, M. J., Tessier, D., Wagner, R., & Payette, H. (2007). Nutrition as a determinant of successful aging: description of the Quebec longitudinal study Nuage and results from cross-sectional pilot studies. *Rejuvenation Res*, 10(3), 377-386. doi: 10.1089/rej.2007.0596
- Gauthier, S., Feldman, H. H., Schneider, L. S., Wilcock, G. K., Frisoni, G. B., Hardlund, J. H., Moebius, H. J., Benthams, P., Kook, K. A., Wischik, D. J., Schelter, B. O., Davis, C. S., Staff, R. T., Bracoud, L., Shamsi, K., Storey, J. M., Harrington, C. R., & Wischik, C. M. (2016). Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial. *Lancet*, 388(10062), 2873-2884. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31275-2

- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D., Chertkow, H., Cummings, J. L., de Leon, M., Feldman, H., Ganguli, M., Hampel, H., Scheltens, P., Tierney, M. C., Whitehouse, P., Winblad, B., & International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive, i. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367(9518), 1262-1270. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68542-5
- Genin, E., Hannequin, D., Wallon, D., Slegers, K., Hiltunen, M., Combarros, O., Bullido, M. J., Engelborghs, S., De Deyn, P., Berr, C., Pasquier, F., Dubois, B., Tognoni, G., Fievet, N., Brouwers, N., Bettens, K., Arosio, B., Coto, E., Del Zompo, M., Mateo, I., Epelbaum, J., Frank-Garcia, A., Helisalmi, S., Porcellini, E., Pilotto, A., Forti, P., Ferri, R., Scarpini, E., Siciliano, G., Solfrizzi, V., Sorbi, S., Spalletta, G., Valdivieso, F., Vepsäläinen, S., Alvarez, V., Bosco, P., Mancuso, M., Panza, F., Nacmias, B., Bossu, P., Hanon, O., Piccardi, P., Annoni, G., Seripa, D., Galimberti, D., Licastro, F., Soininen, H., Dartigues, J. F., Kamboh, M. I., Van Broeckhoven, C., Lambert, J. C., Amouyel, P., & Campion, D. (2011). APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Mol Psychiatry*, 16(9), 903-907. doi: 10.1038/mp.2011.52
- Giffard, B., Desgranges, B., & Eustache, F. (2001). Le vieillissement de la mémoire : vieillissement normal et pathologique. *Gérontologie et société*, 24 / n° 97, 33-47. doi: 10.3917/gs.097.0033
- Glisky, E. L. (2007). Changes in Cognitive Function in Human Aging. In D. R. Riddle (Ed.), *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. Boca Raton (FL).
- Gomez-Pinilla, F. (2008). Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci*, 9(7), 568-578. doi: 10.1038/nrn2421
- Greenwood, P. M. (2007). Functional plasticity in cognitive aging: review and hypothesis. *Neuropsychology*, 21(6), 657-673. doi: 10.1037/0894-4105.21.6.657
- Greenwood, P. M., Sunderland, T., Friz, J. L., & Parasuraman, R. (2000). Genetics and visual attention: selective deficits in healthy adult carriers of the epsilon 4 allele of the apolipoprotein E gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(21), 11661-11666. doi: 10.1073/pnas.97.21.11661
- Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., Gordon, D. J., Krauss, R. M., Savage, P. J., Smith, S. C., Jr., Spertus, J. A., Costa, F., American Heart, A., National Heart, L., & Blood, I. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 112(17), 2735-2752. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
- Hale, S., Myerson, J., & Wagstaff, D. (1987). General slowing of nonverbal information processing: evidence for a power law. *J Gerontol*, 42(2), 131-136.
- Harada C. N., N. L. M. C., Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*, 29(4), 737-752. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.002
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*, 29(4), 737-752. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.002
- Hardman, R. J., Kennedy, G., Macpherson, H., Scholey, A. B., & Pipingas, A. (2016). Adherence to a Mediterranean-Style Diet and Effects on Cognition in Adults: A Qualitative Evaluation and Systematic Review of Longitudinal and Prospective Trials. *Front Nutr*, 3, 22. doi: 10.3389/fnut.2016.00022

- Hashimoto, M., Hossain, S., Al Mamun, A., Matsuzaki, K., & Arai, H. (2017). Docosahexaenoic acid: one molecule diverse functions. *Crit Rev Biotechnol*, 37(5), 579-597. doi: 10.1080/07388551.2016.1207153
- Hauser, P. S., Narayanaswami, V., & Ryan, R. O. (2011). Apolipoprotein E: from lipid transport to neurobiology. *Prog Lipid Res*, 50(1), 62-74. doi: 10.1016/j.plipres.2010.09.001
- Hebert, L. E., Scherr, P. A., Bienias, J. L., Bennett, D. A., & Evans, D. A. (2003). Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol*, 60(8), 1119-1122. doi: 10.1001/archneur.60.8.1119
- Herz, J., & Bock, H. H. (2002). Lipoprotein receptors in the nervous system. *Annu Rev Biochem*, 71, 405-434. doi: 10.1146/annurev.biochem.71.110601.135342
- Hevonoja, T., Pentikainen, M. O., Hyvonen, M. T., Kovanen, P. T., & Ala-Korpela, M. (2000). Structure of low density lipoprotein (LDL) particles: basis for understanding molecular changes in modified LDL. *Biochim Biophys Acta*, 1488(3), 189-210. doi: 10.1016/s1388-1981(00)00123-2
- Hill, K. D., LoGiudice, D., Lautenschlager, N. T., Said, C. M., Dodd, K. J., & Suttanon, P. (2009). Effectiveness of balance training exercise in people with mild to moderate severity Alzheimer's disease: protocol for a randomised trial. *BMC Geriatr*, 9, 29. doi: 10.1186/1471-2318-9-29
- Hirano, T. (2018). Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*, 25(9), 771-782. doi: 10.5551/jat.RV17023
- Hishikawa, D., Valentine, W. J., Iizuka-Hishikawa, Y., Shindou, H., & Shimizu, T. (2017). Metabolism and functions of docosahexaenoic acid-containing membrane glycerophospholipids. *FEBS Lett*, 591(18), 2730-2744. doi: 10.1002/1873-3468.12825
- Hjartaker, A., Lund, E., & Bjerve, K. S. (1997). Serum phospholipid fatty acid composition and habitual intake of marine foods registered by a semi-quantitative food frequency questionnaire. *Eur J Clin Nutr*, 51(11), 736-742.
- Hoyer, W., Stawski, R. S., Wasylyshyn, C., & Verhaeghen, P. (2004). Adult age and digit symbol substitution performance: a meta-analysis. *Psychol Aging*, 19(1), 211-214. doi: 10.1037/0882-7974.19.1.211
- Hsiao, Y. H., Chang, C. H., & Gean, P. W. (2018). Impact of social relationships on Alzheimer's memory impairment: mechanistic studies. *J Biomed Sci*, 25(1), 3. doi: 10.1186/s12929-018-0404-x
- Huang, T. L. (2010). Omega-3 fatty acids, cognitive decline, and Alzheimer's disease: a critical review and evaluation of the literature. *J Alzheimers Dis*, 21(3), 673-690. doi: 10.3233/JAD-2010-090934
- Huang, T. L., Zandi, P. P., Tucker, K. L., Fitzpatrick, A. L., Kuller, L. H., Fried, L. P., Burke, G. L., & Carlson, M. C. (2005). Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE epsilon4. *Neurology*, 65(9), 1409-1414. doi: 10.1212/01.wnl.0000183148.34197.2e
- Hultsch, D. F., Hammer, M., & Small, B. J. (1993). Age differences in cognitive performance in later life: relationships to self-reported health and activity life style. *J Gerontol*, 48(1), P1-11.

- Itokazu, N., Ikegaya, Y., Nishikawa, M., & Matsuki, N. (2000). Bidirectional actions of docosahexaenoic acid on hippocampal neurotransmissions in vivo. *Brain Res*, 862(1-2), 211-216.
- Jackson, P. A., Reay, J. L., Scholey, A. B., & Kennedy, D. O. (2012). Docosahexaenoic acid-rich fish oil modulates the cerebral hemodynamic response to cognitive tasks in healthy young adults. *Biol Psychol*, 89(1), 183-190. doi: 10.1016/j.biopsycho.2011.10.006
- James, W. (1890). *The Principles of Psychology* Vol. 1.
- Jeong, S. (2017). Molecular and Cellular Basis of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Mol Cells*, 40(9), 613-620. doi: 10.14348/molcells.2017.0096
- Jia, X., McNeill, G., & Avenell, A. (2008). Does taking vitamin, mineral and fatty acid supplements prevent cognitive decline? A systematic review of randomized controlled trials. *J Hum Nutr Diet*, 21(4), 317-336. doi: 10.1111/j.1365-277X.2008.00887.x
- Jiao, J., Li, Q., Chu, J., Zeng, W., Yang, M., & Zhu, S. (2014). Effect of n-3 PUFA supplementation on cognitive function throughout the life span from infancy to old age: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 100(6), 1422-1436. doi: 10.3945/ajcn.114.095315
- John G.Borkowski, A. L. B., Otfried Spreen. (1967). Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia*, 5(2), 135-140. doi: [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(67\)90015-2](https://doi.org/10.1016/0028-3932(67)90015-2)
- Jorm, A. F., & Jolley, D. (1998). The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology*, 51(3), 728-733.
- Kalmijn, S., Feskens, E. J., Launer, L. J., & Kromhout, D. (1997). Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol*, 145(1), 33-41. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009029
- Katan, M. B., Deslypere, J. P., van Birgelen, A. P., Penders, M., & Zegwaard, M. (1997). Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesteryl esters, erythrocyte membranes, and adipose tissue: an 18-month controlled study. *J Lipid Res*, 38(10), 2012-2022.
- Katzman, R. (1993). Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, 43(1), 13-20. doi: 10.1212/wnl.43.1_part_1.13
- Kim, D., Grodstein, F., Rosner, B., Kang, J. H., Cook, N. R., Manson, J. E., Buring, J. E., Willett, W. C., & Okereke, O. I. (2013). Seafood types and age-related cognitive decline in the Women's Health Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 68(10), 1255-1262. doi: 10.1093/gerona/glt037
- Kim, H. Y., Akbar, M., Lau, A., & Edsall, L. (2000). Inhibition of neuronal apoptosis by docosahexaenoic acid (22:6n-3). Role of phosphatidylserine in antiapoptotic effect. *J Biol Chem*, 275(45), 35215-35223. doi: 10.1074/jbc.M004446200
- Kinugawa, K., Schumm, S., Pollina, M., Depre, M., Jungbluth, C., Doulazmi, M., Sebban, C., Zlomuzica, A., Pietrowsky, R., Pause, B., Mariani, J., & Dere, E. (2013). Aging-related episodic memory decline: are emotions the key? *Front Behav Neurosci*, 7, 2. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00002
- Koch, W., Ehrenhaft, A., Griesser, K., Pfeufer, A., Muller, J., Schomig, A., & Kastrati, A. (2002). TaqMan systems for genotyping of disease-related polymorphisms present

- in the gene encoding apolipoprotein E. *Clin Chem Lab Med*, 40(11), 1123-1131. doi: 10.1515/CCLM.2002.197
- Kris-Etherton, P. M., Grieger, J. A., & Etherton, T. D. (2009). Dietary reference intakes for DHA and EPA. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 81(2-3), 99-104. doi: 10.1016/j.plefa.2009.05.011
- Kris-Etherton, P. M., Innis, S., American Dietetic, A., & Dietitians of, C. (2007). Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: dietary fatty acids. *J Am Diet Assoc*, 107(9), 1599-1611.
- Lange, K. W. (2018). Red wine, resveratrol, and Alzheimer's disease. *Movement and Nutrition in Health and Disease*, 2:31–38.
- Larssen, B. C., Ong, N. T., & Hodges, N. J. (2012). Watch and learn: seeing is better than doing when acquiring consecutive motor tasks. *PLoS One*, 7(6), e38938. doi: 10.1371/journal.pone.0038938
- Lauverjat, F., Pennequin, V., & Fontaine, R. (2005). Vieillesse et raisonnement : une approche multifactorielle *L'année psychologique*, 105(n°2), 225-247.
- Lavrencic, L. M., Richardson, C., Harrison, S. L., Muniz-Terrera, G., Keage, H. A. D., Brittain, K., Kirkwood, T. B. L., Jagger, C., Robinson, L., & Stephan, B. C. M. (2018). Is There a Link Between Cognitive Reserve and Cognitive Function in the Oldest-Old? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 73(4), 499-505. doi: 10.1093/gerona/glx140
- Lee, L. K., Shahar, S., Chin, A. V., & Yusoff, N. A. (2013). Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*, 225(3), 605-612. doi: 10.1007/s00213-012-2848-0
- Lemercier, C., Ansiau, D., El-Massioui, F., Marquie, J., & Camus, J. (2003). Vieillesse et attention. L'attention : aspects théoriques. *Psychologie française*, 48 : 89-101.
- Letenneur, L., Gilleron, V., Commenges, D., Helmer, C., Orgogozo, J. M., & Dartigues, J. F. (1999). Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 66(2), 177-183.
- Letenneur, L., Larrieu, S., & Barberger-Gateau, P. (2004). Alcohol and tobacco consumption as risk factors of dementia: a review of epidemiological studies. *Biomed Pharmacother*, 58(2), 95-99. doi: 10.1016/j.biopha.2003.12.004
- Letenneur, L., Launer, L. J., Andersen, K., Dewey, M. E., Ott, A., Copeland, J. R., Dartigues, J. F., Kragh-Sorensen, P., Baldereschi, M., Brayne, C., Lobo, A., Martinez-Lage, J. M., Stijnen, T., & Hofman, A. (2000). Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group. *Am J Epidemiol*, 151(11), 1064-1071. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010149
- Leveille, P., Chouinard-Watkins, R., Windust, A., Lawrence, P., Cunnane, S. C., Brenna, J. T., & Plourde, M. (2017). Metabolism of uniformly labeled (13)C-eicosapentaenoic acid and (13)C-arachidonic acid in young and old men. *Am J Clin Nutr*, 106(2), 467-474. doi: 10.3945/ajcn.117.154708
- Llebaria, G., Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Garcia-Sanchez, C., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., & Martinez-Corral, M. (2008). Cut-off score of the Mattis Dementia

- Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23(11), 1546-1550. doi: 10.1002/mds.22173
- Lopez, L. B., Kritz-Silverstein, D., & Barrett Connor, E. (2011). High dietary and plasma levels of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid are associated with decreased dementia risk: the Rancho Bernardo study. *J Nutr Health Aging*, 15(1), 25-31.
- Lucas, M., Asselin, G., Plourde, M., Cunnane, S. C., Dewailly, E., & Dodin, S. (2010). n-3 Fatty acid intake from marine food products among Quebecers: comparison to worldwide recommendations. *Public Health Nutr*, 13(1), 63-70. doi: 10.1017/S1368980009005679
- Ma, J., Folsom, A. R., Shahar, E., & Eckfeldt, J. H. (1995). Plasma fatty acid composition as an indicator of habitual dietary fat intake in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Am J Clin Nutr*, 62(3), 564-571. doi: 10.1093/ajcn/62.3.564
- Maclean, C. H., Issa, A. M., Newberry, S. J., Mojica, W. A., Morton, S. C., Garland, R. H., Hilton, L. G., Traina, S. B., & Shekelle, P. G. (2005). Effects of omega-3 fatty acids on cognitive function with aging, dementia, and neurological diseases. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*(114), 1-3.
- Mahley, R. W., Innerarity, T. L., Rall, S. C., Jr., & Weisgraber, K. H. (1984). Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res*, 25(12), 1277-1294.
- Mansbach, C. M., 2nd, & Nevin, P. (1998). Intracellular movement of triacylglycerols in the intestine. *J Lipid Res*, 39(5), 963-968.
- Mattis, S. (1988). *Dementia Rating Scale. Professional manual*. Floride: Psychological Assessment Resources.
- Mc Auley, M. T., & Mooney, K. M. (2015). Computationally Modeling Lipid Metabolism and Aging: A Mini-review. *Comput Struct Biotechnol J*, 13, 38-46. doi: 10.1016/j.csbj.2014.11.006
- McNamara, R. K., Able, J., Jandacek, R., Rider, T., Tso, P., Eliassen, J. C., Alfieri, D., Weber, W., Jarvis, K., DelBello, M. P., Strakowski, S. M., & Adler, C. M. (2010). Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study. *Am J Clin Nutr*, 91(4), 1060-1067. doi: 10.3945/ajcn.2009.28549
- Mielke, M. M. (2018). Sex and Gender Differences in Alzheimer's Disease Dementia. *Psychiatr Times*, 35(11), 14-17.
- Miles, E. A., & Calder, P. C. (2017). Can Early Omega-3 Fatty Acid Exposure Reduce Risk of Childhood Allergic Disease? *Nutrients*, 9(7). doi: 10.3390/nu9070784
- Millar, J. S., Lichtenstein, A. H., Cuchel, M., Dolnikowski, G. G., Hachey, D. L., Cohn, J. S., & Schaefer, E. J. (1995). Impact of age on the metabolism of VLDL, IDL, and LDL apolipoprotein B-100 in men. *J Lipid Res*, 36(6), 1155-1167.
- Minihane, A. M. (2016). Impact of Genotype on EPA and DHA Status and Responsiveness to Increased Intakes. *Nutrients*, 8(3), 123. doi: 10.3390/nu8030123
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol*, 41(1), 49-100. doi: 10.1006/cogp.1999.0734

- Morris, Evans, D. A., Bienias, J. L., Tangney, C. C., Bennett, D. A., Wilson, R. S., Aggarwal, N., & Schneider, J. (2003). Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 60(7), 940-946. doi: 10.1001/archneur.60.7.940
- Morris, Evans, D. A., Tangney, C. C., Bienias, J. L., & Wilson, R. S. (2005). Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol*, 62(12), 1849-1853. doi: 10.1001/archneur.62.12.noc50161
- Morris, J., & Price, J. (2001). Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci*, 17(2), 101-118.
- Morris, M. C., Tangney, C. C., Wang, Y., Sacks, F. M., Bennett, D. A., & Aggarwal, N. T. (2015). MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 11(9), 1007-1014. doi: 10.1016/j.jalz.2014.11.009
- Mu, H., & Hoy, C. E. (2004). The digestion of dietary triacylglycerols. *Prog Lipid Res*, 43(2), 105-133.
- Muldoon, M. F., Ryan, C. M., Sheu, L., Yao, J. K., Conklin, S. M., & Manuck, S. B. (2010). Serum phospholipid docosahexaenoic acid is associated with cognitive functioning during middle adulthood. *J Nutr*, 140(4), 848-853. doi: 10.3945/jn.109.119578
- Murman, D. L. (2015). The Impact of Age on Cognition. *Semin Hear*, 36(3), 111-121. doi: 10.1055/s-0035-1555115
- Muskiet, F. A., Fokkema, M. R., Schaafsma, A., Boersma, E. R., & Crawford, M. A. (2004). Is docosahexaenoic acid (DHA) essential? Lessons from DHA status regulation, our ancient diet, epidemiology and randomized controlled trials. *J Nutr*, 134(1), 183-186. doi: 10.1093/jn/134.1.183
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53(4), 695-699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Nichols, P. D., Petrie, J., & Singh, S. (2010). Long-chain omega-3 oils-an update on sustainable sources. *Nutrients*, 2(6), 572-585. doi: 10.3390/nu2060572
- Niot, I., Poirier, H., Tran, T. T., & Besnard, P. (2009). Intestinal absorption of long-chain fatty acids: evidence and uncertainties. *Prog Lipid Res*, 48(2), 101-115.
- Norris, D. (2017). Short-term memory and long-term memory are still different. *Psychol Bull*, 143(9), 992-1009. doi: 10.1037/bul0000108
- Nourhashemi, F., Gillette-Guyonnet, S., Andrieu, S., Ghisolfi, A., Ousset, P. J., Grandjean, H., Grand, A., Pous, J., Vellas, B., & Albaredo, J. L. (2000). Alzheimer disease: protective factors. *Am J Clin Nutr*, 71(2), 643S-649S. doi: 10.1093/ajcn/71.2.643s
- OCDE. (2019). Espérance de vie à la naissance (indicateur) Retrieved 28 juillet 2019, 2019
- OMS, F. (2010). Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. *FAO Food Nutr Pap*, 91, 1-166.
- Ophardt, C. (2019). Lipids: Membranes and Fats from https://chem.libretexts.org/Courses/Saint_Mary%27s_College%2C_Notre_Dame%2C_IN/CHEM_342%3A_Bio-inorganic_Chemistry/Chapters/Chapter_5%3A_Biological_Molecules/Structures_of_Biological_Molecules/B._Lipids%3A_Membranes_and_Fats

- Orgogozo, J. M., Dartigues, J. F., Lafont, S., Letenneur, L., Commenges, D., Salamon, R., Renaud, S., & Breteler, M. B. (1997). Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol (Paris)*, 153(3), 185-192.
- Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., Aguayo, C., Salomon, C., & Zuniga, F. A. (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*, 17(1), 122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4
- Ott, A., Breteler, M. M., van Harskamp, F., Claus, J. J., van der Cammen, T. J., Grobbee, D. E., & Hofman, A. (1995). Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ*, 310(6985), 970-973.
- Ott, A., van Rossum, C. T., van Harskamp, F., van de Mheen, H., Hofman, A., & Breteler, M. M. (1999). Education and the incidence of dementia in a large population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology*, 52(3), 663-666. doi: 10.1212/wnl.52.3.663
- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging*, 17(2), 299-320.
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annu Rev Psychol*, 60, 173-196. doi: 10.1146/annurev.psych.59.103006.093656
- Pena, M. C. S., Sobreira, E. S. T., Souza, C. P., Oliveira, G. N., Tumas, V., & do Vale, F. A. C. (2008). Visuospatial cognitive tests for the evaluation of patients with Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol*, 2(3), 201-205. doi: 10.1590/S1980-57642009DN20300007
- Percy, M., Moalem, S., Garcia, A., Somerville, M. J., Hicks, M., Andrews, D., Azad, A., Schwarz, P., Beheshti Zavareh, R., Birkan, R., Choo, C., Chow, V., Dhaliwal, S., Duda, V., Kupferschmidt, A. L., Lam, K., Lightman, D., Machalek, K., Mar, W., Nguyen, F., Rytwinski, P. J., Svara, E., Tran, M., Wheeler, K., Yeung, L., Zanibbi, K., Zener, R., Ziraldo, M., & Freedman, M. (2008). Involvement of ApoE E4 and H63D in sporadic Alzheimer's disease in a folate-supplemented Ontario population. *J Alzheimers Dis*, 14(1), 69-84.
- Peter, S., Chopra, S., & Jacob, J. J. (2013). A fish a day, keeps the cardiologist away! - A review of the effect of omega-3 fatty acids in the cardiovascular system. *Indian J Endocrinol Metab*, 17(3), 422-429. doi: 10.4103/2230-8210.111630
- Peters, R., Peters, J., Warner, J., Beckett, N., & Bulpitt, C. (2008). Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age Ageing*, 37(5), 505-512. doi: 10.1093/ageing/afn095
- Peterson, L. R., & Peterson, M. J. (1959). Short-term retention of individual verbal items. *J Exp Psychol*, 58, 193-198.
- Plourde, M., Chouinard-Watkins, R., Rioux-Perreault, C., Fortier, M., Dang, M. T., Allard, M. J., Tremblay-Mercier, J., Zhang, Y., Lawrence, P., Vohl, M. C., Perron, P., Lorrain, D., Brenna, J. T., & Cunnane, S. C. (2014). Kinetics of 13C-DHA before and during fish-oil supplementation in healthy older individuals. *Am J Clin Nutr*, 100(1), 105-112. doi: 10.3945/ajcn.113.074708
- Plourde, M., Chouinard-Watkins, R., Vandal, M., Zhang, Y., Lawrence, P., Brenna, J. T., & Cunnane, S. C. (2011). Plasma incorporation, apparent retroconversion and beta-

- oxidation of ¹³C-docosahexaenoic acid in the elderly. *Nutr Metab (Lond)*, 8, 5. doi: 10.1186/1743-7075-8-5
- Plourde, M., & Cunnane, S. C. (2007). Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl Physiol Nutr Metab*, 32(4), 619-634. doi: 10.1139/H07-034
- Plourde, M., Vohl, M. C., Vandal, M., Couture, P., Lemieux, S., & Cunnane, S. C. (2009). Plasma n-3 fatty acid response to an n-3 fatty acid supplement is modulated by apoE epsilon4 but not by the common PPAR-alpha L162V polymorphism in men. *Br J Nutr*, 102(8), 1121-1124. doi: 10.1017/S000711450938215X
- Podcasy, J. L., & Epperson, C. N. (2016). Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues Clin Neurosci*, 18(4), 437-446.
- Pu, S., Nakagome, K., Yamada, T., Matsumura, H., Yokoyama, K., Kaneko, K., & Kurosawa, Y. (2014). Association between Fish Consumption and Prefrontal Function during a Cognitive Task in Male Japanese Workers: A Multi-Channel Near-Infrared Spectroscopy Study. *PLoS One*, 10(4), e0123972. doi: 10.1371/journal.pone.0123972
- Qin, B., Plassman, B. L., Edwards, L. J., Popkin, B. M., Adair, L. S., & Mendez, M. A. (2014). Fish intake is associated with slower cognitive decline in Chinese older adults. *J Nutr*, 144(10), 1579-1585. doi: 10.3945/jn.114.193854
- Quental, N., Brucki, S., & Bueno, O. (2013). Visuospatial function in early Alzheimer's disease--the use of the Visual Object and Space Perception (VOSP) battery. *PLoS One*, 8(7), e68398. doi: 10.1371/journal.pone.0068398
- Quideau, S. A., McIntosh, A. C., Norris, C. E., Lloret, E., Swallow, M. J., & Hannam, K. (2016). Extraction and Analysis of Microbial Phospholipid Fatty Acids in Soils. *J Vis Exp*(114). doi: 10.3791/54360
- Raina, P. S., Wolfson, C., Kirkland, S. A., Griffith, L. E., Oremus, M., Patterson, C., Tuokko, H., Penning, M., Balion, C. M., Hogan, D., Wister, A., Payette, H., Shannon, H., & Brazil, K. (2009). The Canadian longitudinal study on aging (CLSA). *Can J Aging*, 28(3), 221-229. doi: 10.1017/S0714980809990055
- Rajamoorthi, K., Petrache, H. I., McIntosh, T. J., & Brown, M. F. (2005). Packing and viscoelasticity of polyunsaturated omega-3 and omega-6 lipid bilayers as seen by (2)H NMR and X-ray diffraction. *J Am Chem Soc*, 127(5), 1576-1588. doi: 10.1021/ja046453b
- Rasmussen, K. L., Tybjaerg-Hansen, A., Nordestgaard, B. G., & Frikke-Schmidt, R. (2018). Absolute 10-year risk of dementia by age, sex and APOE genotype: a population-based cohort study. *CMAJ*, 190(35), E1033-E1041. doi: 10.1503/cmaj.180066
- Ratner, B. (2009). The correlation coefficient: Its values range between +1/-1, or do they? *Journal of Targeting, Measurement and Analysis for Marketing*.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 1958, 8, 271-276. .
- Richards, M., Shipley, B., Fuhrer, R., & Wadsworth, M. E. (2004). Cognitive ability in childhood and cognitive decline in mid-life: longitudinal birth cohort study. *BMJ*, 328(7439), 552. doi: 10.1136/bmj.37972.513819.EE

- Robertson, M. C., Campbell, A. J., Gardner, M. M., & Devlin, N. (2002). Preventing injuries in older people by preventing falls: a meta-analysis of individual-level data. *J Am Geriatr Soc*, 50(5), 905-911.
- Roe, C. M., Xiong, C., Miller, J. P., & Morris, J. C. (2007). Education and Alzheimer disease without dementia: support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology*, 68(3), 223-228. doi: 10.1212/01.wnl.0000251303.50459.8a
- Ronnlund, M., Nyberg, L., Backman, L., & Nilsson, L. G. (2005). Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychol Aging*, 20(1), 3-18. doi: 10.1037/0882-7974.20.1.3
- Russ, T. C., Stamatakis, E., Hamer, M., Starr, J. M., Kivimaki, M., & Batty, G. D. (2013). Socioeconomic status as a risk factor for dementia death: individual participant meta-analysis of 86 508 men and women from the UK. *Br J Psychiatry*, 203(1), 10-17. doi: 10.1192/bjp.bp.112.119479
- Saczynski, J. S., Pfeifer, L. A., Masaki, K., Korf, E. S., Laurin, D., White, L., & Launer, L. J. (2006). The effect of social engagement on incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol*, 163(5), 433-440. doi: 10.1093/aje/kwj061
- Salthouse. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev*, 103(3), 403-428.
- Salthouse. (2010). Selective review of cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc*, 16(5), 754-760. doi: 10.1017/S1355617710000706
- Salthouse, & Ferrer-Caja. (2003). What needs to be explained to account for age-related effects on multiple cognitive variables? *Psychol Aging*, 18(1), 91-110.
- Salthouse, T. A. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging*, 30(4), 507-514. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.023
- Salthouse, T. A. (2016). Aging Cognition Unconfounded by Prior Test Experience. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 71(1), 49-58. doi: 10.1093/geronb/gbu063
- Sassa, T., & Kihara, A. (2014). Metabolism of very long-chain Fatty acids: genes and pathophysiology. *Biomol Ther (Seoul)*, 22(2), 83-92. doi: 10.4062/biomolther.2014.017
- Savioz, G. L. e. A. (2000). Facteurs de risque dans la maladie d'Alzheimer. *Rev Med Suisse*, 4. 20293.
- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2004). Cognitive reserve: implications for diagnosis and prevention of Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 4(5), 374-380.
- Schaefer, E. J., Bongard, V., Beiser, A. S., Lamon-Fava, S., Robins, S. J., Au, R., Tucker, K. L., Kyle, D. J., Wilson, P. W., & Wolf, P. A. (2006). Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol*, 63(11), 1545-1550. doi: 10.1001/archneur.63.11.1545
- Scott, K. R., & Barrett, A. M. (2007). Dementia syndromes: evaluation and treatment. *Expert Rev Neurother*, 7(4), 407-422. doi: 10.1586/14737175.7.4.407
- Shatenstein, B., Nadon, S., Godin, C., & Ferland, G. (2005). Development and validation of a food frequency questionnaire. *Can J Diet Pract Res*, 66(2), 67-75. doi: 10.3148/66.2.2005.67
- Sherwin, B. B. (2012). Estrogen and cognitive functioning in women: lessons we have learned. *Behav Neurosci*, 126(1), 123-127. doi: 10.1037/a0025539

- Ska, B. (2006). Vieillissement normal et cognition. *médecine sciences, Volume 22*(Issue 3, mars, 2006), p. 284–287.
- Ska, B., & Joannette, Y. (2006). [Normal aging and cognition]. *Med Sci (Paris)*, 22(3), 284-287. doi: 10.1051/medsci/2006223284
- Skinner, E. R., Watt, C., Besson, J. A., & Best, P. V. (1993). Differences in the fatty acid composition of the grey and white matter of different regions of the brains of patients with Alzheimer's disease and control subjects. *Brain*, 116 (Pt 3), 717-725. doi: 10.1093/brain/116.3.717
- Société Alzheimer du Canada. (2014). Maladie d'Alzheimer De quoi s'agit-il ? , from <https://alzheimer.ca/sites/default/files/files/national/core-lit-brochures/what%20is%20ad%20%28fr%29.pdf>
- Soderberg, M., Edlund, C., Kristensson, K., & Dallner, G. (1991). Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. *Lipids*, 26(6), 421-425.
- Soult, A., Bewick, S., Parsons, R., Forsythe, T., Robinson, S., & Dupon, J. (2019). Lipids and Triglycerides
- Spencer, J. P. (2008). Food for thought: the role of dietary flavonoids in enhancing human memory, learning and neuro-cognitive performance. *Proc Nutr Soc*, 67(2), 238-252. doi: 10.1017/S0029665108007088
- Spychalla, J. P., Kinney, A. J., & Browse, J. (1997). Identification of an animal omega-3 fatty acid desaturase by heterologous expression in Arabidopsis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(4), 1142-1147.
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev*, 99(2), 195-231.
- Statistique Canada. (2017). La scolarité au Canada : faits saillants du Recensement de 2016, from <https://www150.statcan.gc.ca/n1/daily-quotidien/171129/dq171129a-fra.htm>
- Statistique Canada. (2019). Estimation de la population au 1er juillet, par age et sexe
- Stephen, R., Hongisto, K., Solomon, A., & Lonnroos, E. (2017). Physical Activity and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 72(6), 733-739. doi: 10.1093/gerona/glw251
- Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 20(3 Suppl 2), S69-74.
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 11(11), 1006-1012. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6
- Stonehouse, W., Conlon, C. A., Podd, J., Hill, S. R., Minihane, A. M., Haskell, C., & Kennedy, D. (2013). DHA supplementation improved both memory and reaction time in healthy young adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 97(5), 1134-1143. doi: 10.3945/ajcn.112.053371
- Stozicka, Z., Zilka, N., & Novak, M. (2007). Risk and protective factors for sporadic Alzheimer's disease. *Acta Virol*, 51(4), 205-222.
- Sugasini, D., Thomas, R., Yalagala, P. C. R., Tai, L. M., & Subbaiah, P. V. (2017). Dietary docosahexaenoic acid (DHA) as lysophosphatidylcholine, but not as free acid, enriches brain DHA and improves memory in adult mice. *Sci Rep*, 7(1), 11263. doi: 10.1038/s41598-017-11766-0

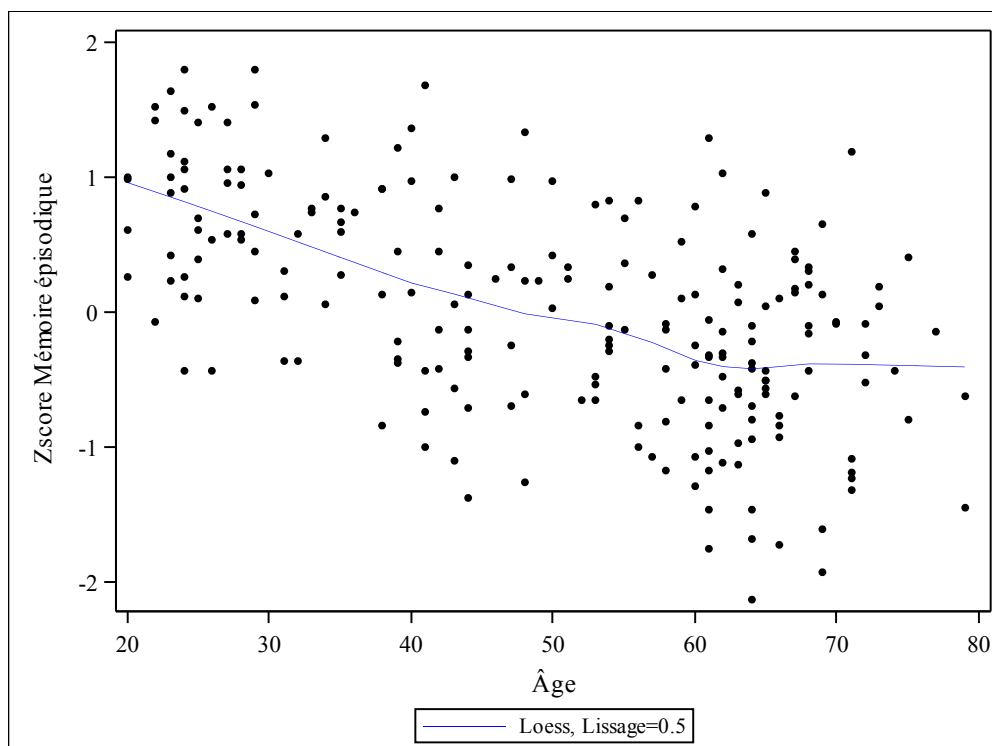
- Sumic, A., Michael, Y. L., Carlson, N. E., Howieson, D. B., & Kaye, J. A. (2007). Physical activity and the risk of dementia in oldest old. *J Aging Health, 19*(2), 242-259. doi: 10.1177/0898264307299299
- Sun, Q., Ma, J., Campos, H., Hankinson, S. E., & Hu, F. B. (2007). Comparison between plasma and erythrocyte fatty acid content as biomarkers of fatty acid intake in US women. *Am J Clin Nutr, 86*(1), 74-81. doi: 10.1093/ajcn/86.1.74
- Tallima, H., & El Ridi, R. (2018). Arachidonic acid: Physiological roles and potential health benefits - A review. *J Adv Res, 11*, 33-41. doi: 10.1016/j.jare.2017.11.004
- Tanzi, R. E. (2012). The genetics of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med, 2*(10). doi: 10.1101/cshperspect.a006296
- Tanzi, R. E., & Bertram, L. (2005). Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell, 120*(4), 545-555. doi: 10.1016/j.cell.2005.02.008
- Taylor, H. L., Jacobs, D. R., Jr., Schucker, B., Knudsen, J., Leon, A. S., & Debacker, G. (1978). A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis, 31*(12), 741-755.
- Taylor, R. (2012). Insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes, 61*(4), 778-779. doi: 10.2337/db12-0073
- Tomaso, V., & Cesare, C. (2010). Passive Storage and Active Manipulation in Visuo-spatial Working Memory: Further Evidence From the Study of Age Differences. *European Journal of Cognitive Psychology, 11*.
- Tomkin, G. H., & Owens, D. (2012). The chylomicron: relationship to atherosclerosis. *Int J Vasc Med, 2012*, 784536. doi: 10.1155/2012/784536
- Tortora G, G. S. (2000). *Principes d'anatomie et de Physiologie*.
- Toth, M. J., & Tchernof, A. (2000). Lipid metabolism in the elderly. *Eur J Clin Nutr, 54 Suppl 3*, S121-125.
- Tran, T. T. T., Buttet, M., Traynard, V., Besnard, P., Poirier, H., & Niot, I. (2012). Mécanisme d'absorption intestinale des acides gras à longue chaîne : rôle émergent du CD36. *OCL, 19*(4), 200-208. doi : 210.1684/ocl.2012.1604.
- Tulving, E. (1983). *Elements of episodic memory* (Oxford University Press. ed.). New York.
- Van Cauwenberghe, C., Van Broeckhoven, C., & Sleegers, K. (2016). The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med, 18*(5), 421-430. doi: 10.1038/gim.2015.117
- van de Rest, O., Geleijnse, J. M., Kok, F. J., van Staveren, W. A., Dullemeijer, C., Olderikert, M. G., Beekman, A. T., & de Groot, C. P. (2008). Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. *Neurology, 71*(6), 430-438. doi: 10.1212/01.wnl.0000324268.45138.86
- van den Brink, A., Brouwer-Brolsma, E., Berendsen, A., & Van de Rest, O. (2019). The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease- A Review. *Advances in Nutrition, nmz054*.
- van der Flier, W. M., & Scheltens, P. (2005). Epidemiology and risk factors of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 76 Suppl 5*, v2-7. doi: 10.1136/jnnp.2005.082867

- van der Lee, S. J., Teunissen, C. E., Pool, R., Shipley, M. J., Teumer, A., Chouraki, V., Melo van Lent, D., Tynkkynen, J., Fischer, K., Hernesniemi, J., Haller, T., Singh-Manoux, A., Verhoeven, A., Willemsen, G., de Leeuw, F. A., Wagner, H., van Dongen, J., Hertel, J., Budde, K., Willems van Dijk, K., Weinhold, L., Ikram, M. A., Pietzner, M., Perola, M., Wagner, M., Friedrich, N., Slagboom, P. E., Scheltens, P., Yang, Q., Gertzen, R. E., Egert, S., Li, S., Hankemeier, T., van Beijsterveldt, C. E. M., Vasan, R. S., Maier, W., Peeters, C. F. W., Jorgen Grabe, H., Ramirez, A., Seshadri, S., Metspalu, A., Kivimaki, M., Salomaa, V., Demirkan, A., Boomsma, D. I., van der Flier, W. M., Amin, N., & van Duijn, C. M. (2018). Circulating metabolites and general cognitive ability and dementia: Evidence from 11 cohort studies. *Alzheimers Dement*, 14(6), 707-722. doi: 10.1016/j.jalz.2017.11.012
- van Gelder, B. M., Tijhuis, M., Kalmijn, S., & Kromhout, D. (2007). Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr*, 85(4), 1142-1147. doi: 10.1093/ajcn/85.4.1142
- Verges, B. (2015). Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*, 58(5), 886-899. doi: 10.1007/s00125-015-3525-8
- Vidgren, H. M., Agren, J. J., Schwab, U., Rissanen, T., Hanninen, O., & Uusitupa, M. I. (1997). Incorporation of n-3 fatty acids into plasma lipid fractions, and erythrocyte membranes and platelets during dietary supplementation with fish, fish oil, and docosahexaenoic acid-rich oil among healthy young men. *Lipids*, 32(7), 697-705.
- Vingtdeux, V., Dreses-Werringloer, U., Zhao, H., Davies, P., & Marambaud, P. (2008). Therapeutic potential of resveratrol in Alzheimer's disease. *BMC Neurosci*, 9 Suppl 2, S6. doi: 10.1186/1471-2202-9-S2-S6
- Visioli, F., Rise, P., Barassi, M. C., Marangoni, F., & Galli, C. (2003). Dietary intake of fish vs. formulations leads to higher plasma concentrations of n-3 fatty acids. *Lipids*, 38(4), 415-418.
- Wang, Daselaa, & Cabez. (2017). Episodic Memory Decline and Healthy Aging. In *Learning and Memory: A Comprehensive Reference*, edited by John H. Byrne, Academic Press, Oxford, 2008, Pages 577–599.
- Wang, H. X., Karp, A., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2002). Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Am J Epidemiol*, 155(12), 1081-1087. doi: 10.1093/aje/155.12.1081
- Wang, J., Ho, L., Zhao, Z., Seror, I., Humala, N., Dickstein, D. L., Thiagarajan, M., Percival, S. S., Talcott, S. T., & Pasinetti, G. M. (2006). Moderate consumption of Cabernet Sauvignon attenuates Abeta neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J*, 20(13), 2313-2320. doi: 10.1096/fj.06-6281com
- Ward, E. V., Berry, C. J., & Shanks, D. R. (2013). Age effects on explicit and implicit memory. *Front Psychol*, 4, 639. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00639
- Welch, A. A., Bingham, S. A., Ive, J., Friesen, M. D., Wareham, N. J., Riboli, E., & Khaw, K. T. (2006). Dietary fish intake and plasma phospholipid n-3 polyunsaturated fatty acid concentrations in men and women in the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk United Kingdom cohort. *Am J Clin Nutr*, 84(6), 1330-1339. doi: 10.1093/ajcn/84.6.1330
- WHO. (2015). World report on ageing and health, from <https://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/>

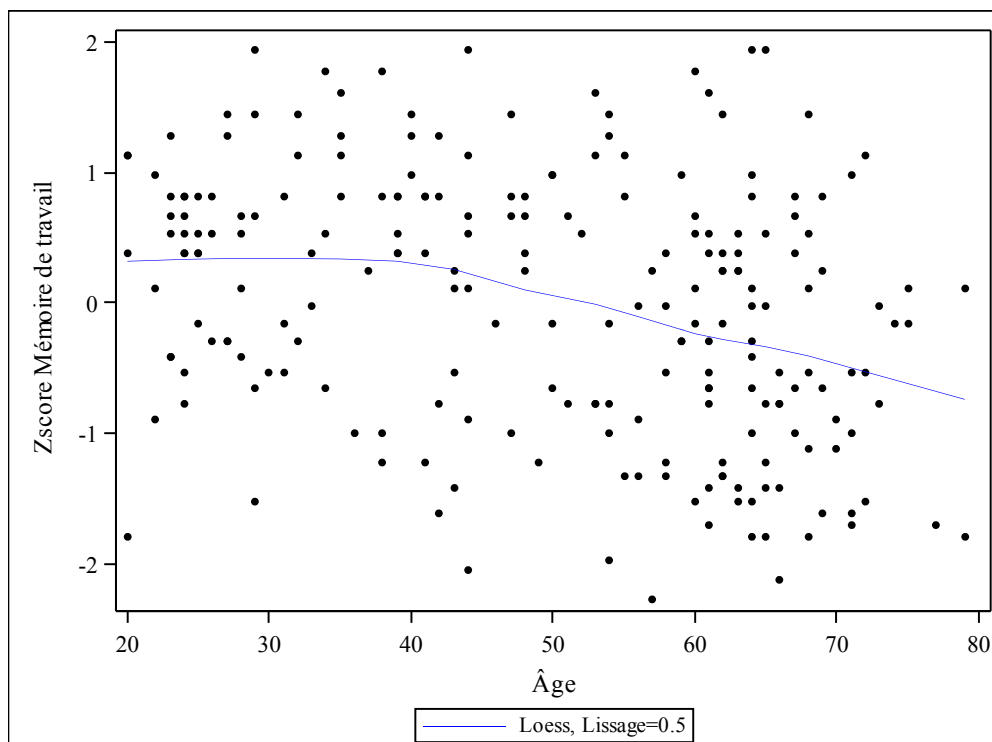
- Wilson, B., Cockburn, J., Baddeley, A., & Hiorns, R. (1989). The development and validation of a test battery for detecting and monitoring everyday memory problems. *J Clin Exp Neuropsychol*, 11(6), 855-870. doi: 10.1080/01688638908400940
- Wilson, R., Hebert, L. E., Scherr, P. A., Barnes, L. L., Mendes de Leon, C. F., & Evans, D. A. (2009). Educational attainment and cognitive decline in old age. *Neurology*, 72(5), 460-465. doi: 10.1212/01.wnl.0000341782.71418.6c
- Wilson, R. S., Bienias, J. L., Evans, D. A., & A., B. D. (2004). Religious Orders Study: Overview and Change in Cognitive and Motor Speed. *Aging Neuropsychology and Cognition*, 11(2-3), 280-303.
- Wilson, R. S., Leurgans, S. E., Boyle, P. A., Schneider, J. A., & Bennett, D. A. (2010). Neurodegenerative basis of age-related cognitive decline. *Neurology*, 75(12), 1070-1078. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f39adc
- Wood, P. L., Mankidy, R., Ritchie, S., Heath, D., Wood, J. A., Flax, J., & Goodenowe, D. B. (2010). Circulating plasmalogen levels and Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive scores in Alzheimer patients. *J Psychiatry Neurosci*, 35(1), 59-62.
- Xu, W., Tan, L., Wang, H. F., Tan, M. S., Tan, L., Li, J. Q., Zhao, Q. F., & Yu, J. T. (2016). Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Mol Neurobiol*, 53(5), 3113-3123. doi: 10.1007/s12035-015-9211-5
- Zhong, G., Wang, Y., Zhang, Y., Guo, J. J., & Zhao, Y. (2015). Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. *PLoS One*, 10(3), e0118333. doi: 10.1371/journal.pone.0118333

Annexe 1 : Courbes de Loess montrant les scores des fonctions cognitives en fonction de l'âge

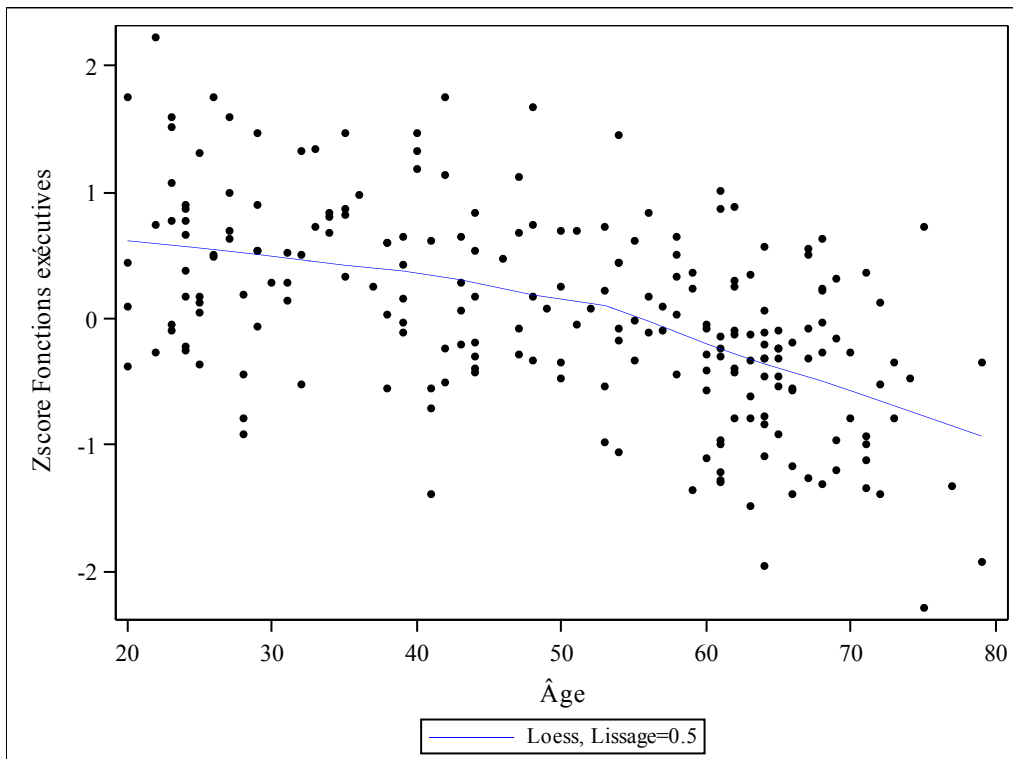
Relation entre mémoire épisodique et âge



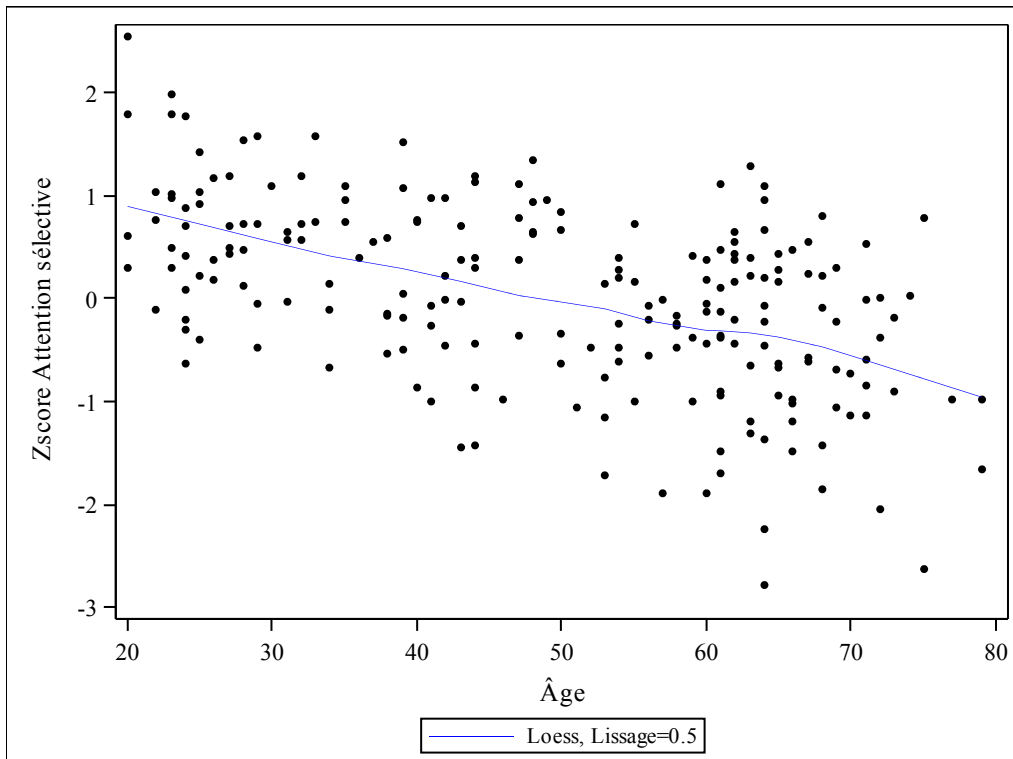
Relation entre mémoire de travail et âge



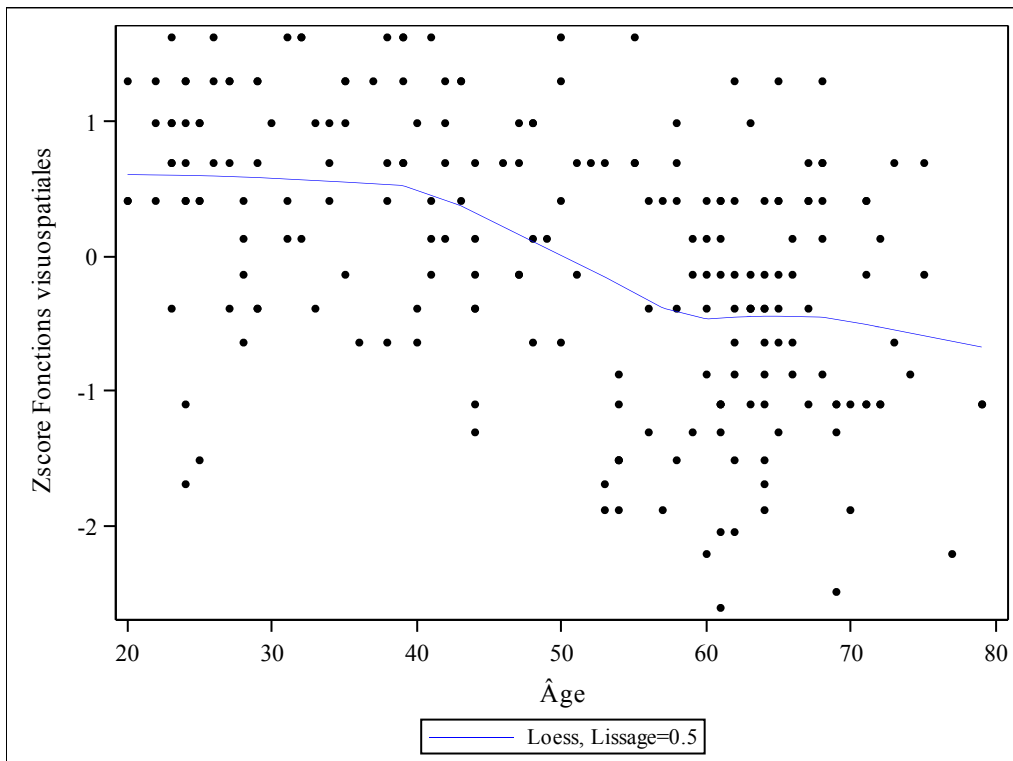
Relation entre fonctions exécutives et âge



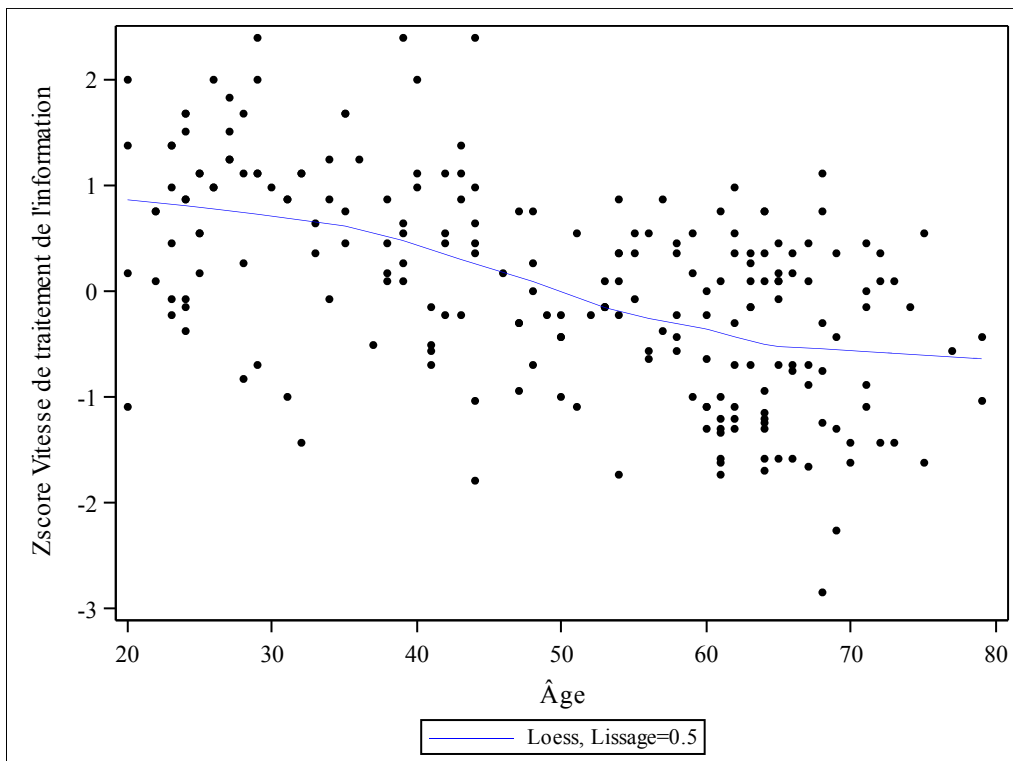
Relation entre attention sélective et âge



Relation entre fonctions visuo-spatiales et âge



Relation entre vitesse de traitement de l'information et âge



Annexe 2 : Description des participants sélectionnés pour l'analyse par rapport aux participants non sélectionnés

Variables	Participants sélectionnés		Participants non sélectionnés		p ¹
	n	Valeurs	n	Valeurs	
Sexe (% Femme)	224	68,7	19	68,4	1,0000
Âge (année) ^a	224	49,5 (16,4)	19	44,3 (14,9)	0,1364
IMC (kg/m ²)	222	26,2 (4,8)	15	24,9 (3,0)	0,3696
Statut pondéral (%)					0,1587
Normal : IMC < 25 kg/m ²		45,1		68,4	
Surpoids 25 ≤ IMC < 30 kg/m ²		37,0		26,3	
Obèse : IMC ≥ 30 kg/m ²		17,9		5,3	
Tour de taille (cm)	220		15		
Homme		97,5 (12,3)		93,7 (8,4)	0,4377
Femme		90,3		90,1 (11,8)	0,9382
Éducation (année)	224		19		1,0000
≤ 12 années (%)		17,9		15,8	
> 12 années (%)		82,1		84,2	
Consommation d'alcool (%)	224		19		0,0001
≤ 1 verre / semaine		50,9		94,7	
> 1 verre/ semaine		49,1		5,3	
APOE4 (% de porteur)	223	22,4	19	21,0	1,0000
Dépenses énergétiques pendant les activités physiques (Kcal/semaine)	207	2187,1 (2580,0)	7	448,3 (608,0)	0,0139
MOCA	224	26,5 (2,5)		26,6 (3,3)	0,5463
DRS	224	140,7 (2,8)		139,9 (3,9)	0,5135

IMC : indice de masse corporelle ; APOE4 : apolipoprotéine E epsilon 4 ; MOCA : Montreal Cognitive Assessment ; DRS : Dementia Rating Scale (échelle d'évaluation de la démence)